

**METAPLASTISCHE VERÄNDERUNGEN
DER GALLENBLASENSCHLEIMHAUT
- MORPHOLOGISCHE FORMEN
UND IHRE FUNKTIONELLE
CHARAKTERISIERUNG**

Martina Zwicknagl

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.med.M.Eder

METAPLASTISCHE VERÄNDERUNGEN DER GALLEN-
BLASENSCHLEIMHAUT - MORPHOLOGISCHE FORMEN
UND IHRE FUNKTIONELLE CHARAKTERISIERUNG

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martina Zwicknagl

aus

Vilshofen

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr.J.M.Gokel

Mitberichterstatter:

1. Prof.Dr.M.Eder

2. Prof.Dr.G.Paumgartner

Dekan:

Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

02.04.1987

Herrn Prof.Dr.M.Eder danke ich für die Möglichkeit, an seinem Institut die Dissertation zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.J.M.Gokel für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ich danke Frau A.Vaupel für ihre Hilfsbereitschaft in technischen Fragen und Frau R.Schneider für die sorgfältige Ausarbeitung des Manuskripts.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A	Einleitung und Zielsetzung	1
B	Material und Methodik	5
	1. Material	5
	2. Methodik	5
	3. Auswertungsbogen "Metaplasie der Gallenblasen- schleimhaut	18
C	Ergebnisse	23
	I. Zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase	23
	1. Die mikroskopische Anatomie der normalen Gallenblase	23
	2. Die mikroskopische Anatomie der entzündlich veränderten Gallenblase	34
	3. Die mikroskopische Anatomie der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut	38
	II Die Häufigkeit metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut	40
	III. Morphologische und funktionelle Charakteri- sierung der metaplastisch veränderten Gallen- blasenschleimhaut	42
	1. Allgemeine Beobachtungen	42
	a) zelluläre Zeichen akuter und chronischer Entzündung	42
	b) Vermehrung kollagener Fasern	43
	c) Dicke der Schleimhaut	44
	d) Epithelhöhe	44
	e) Faltenbildung der Schleimhaut	45
	f) Ausbildung von Rokitsky-Aschoff-Sinus	45
	g) Cholesteatose	49
	2. Ortsfremde Zellelemente in der Gallen- blasenschleimhaut	50
	a) Becherzellen	50
	b) Enterochromaffine Zellen	57
	c) Panethsche Körnerzellen	64

3. Metaplastisch verändertes Gewebe in der Gallenblasenschleimhaut	67
a) Allgemeine Beobachtungen	67
b) antrumtypische Metaplasie	71
c) "magenoberflächentypisches" Gewebe	80
d) intestinale Metaplasie	88
IV. Zusammenfassung der Ergebnisse	97
D Diskussion	101
I. Häufigkeit metaplastischer Veränderungen	102
II. Morphologische und funktionelle Charakteri- sierung der metaplastisch veränderten Gallen- blasenschleimhaut	102
1. Allgemeine Beobachtungen	102
2. Ortsfremde Zellelemente	109
3. Metaplastisch verändertes Gewebe in der Gallenblasenschleimhaut	116
III. Allgemeine Betrachtungen zur Metaplasie	124
E Zusammenfassung	129
F Literaturverzeichnis	131
G Lebenslauf	146

EINLEITUNG:

Die chronische Entzündung der Gallenblase führt zu einer fortwährenden Schädigung des Gewebes. Im Rahmen der dadurch induzierten Regeneration kann es zu verschiedenen Umbauvorgängen in der Gallenblasenwand kommen. Dabei lassen sich im wesentlichen drei Reaktionsformen als Antwort auf dauerhafte Entzündungszustände unterscheiden:

Atrophie, Hypertrophie und Metaplasie

Der bereits unter normalen Bedingungen auftretende Zellverschleiß in den Organen wird ständig durch Wachstum, also Zellerneuerung und Differenzierung, ausgeglichen. Dieser physiologische Zellersatz geht bei der Gallenblase von teilungsfähigen, noch undifferenzierten Zellen einer in den Tälern zwischen den Schleimhautfalten lokalisierten Keimschicht aus (Kaye et al., 1966). Von den durch Mitose entstandenen Tochterzellen erfährt eine Zelle ihre gewebespezifische Ausreifung, während die andere Tochterzelle als Ausgangspunkt der Zellerneuerung in der Keimschicht verbleibt.

Die Regeneration oder Reparation dient der Wiederherstellung des Gewebes nach einem abnormen Zellverlust. Ob die Reparation des Parenchyms vollständig oder unvollständig erfolgt, hängt von Dauer und Ausmaß der Schädigung ab (Eder, 1977):

Werden die reparativen Wachstumsvorgänge beständig durch stark aggressiv wirksame Störfaktoren beeinträchtigt oder führt eine tiefgreifende Läsion zur Zerstörung der teilungsfähigen Zellen in der Keimschicht, so kann der betreffende Parenchymbezirk durch ein gefäßarmes, derbes Bindegewebe ersetzt werden. Kennzeichnend für solche atrophischen Veränderungen in der chronisch entzündeten Gallenblase sind der Schwund funktionstüchtiger Schleimhaut und der Abbau von Muskelfasern bei gleichzeitiger

Ausbildung von Narbengewebe. Dieses Krankheitsbild wird als "Cholecystitis chronica atrophicans" bezeichnet (Doerr et al., 1978). Der narbige Umbau des Organs führt zwar einerseits zu einer größeren Stabilität gegen chronisch schädigende Einflüsse, ist aber andererseits mit einem funktionellen Verlust verbunden, da ja die organspezifische Ausreifung der Zellen unterbleibt. Der Ersatz von Parenchym durch funktionell minderwertiges Narbengewebe stellt also keine vollständige Regeneration, sondern eine Defektheilung dar.

Reparationsvorgänge können neben der Wiederherstellung des Gewebes aber auch Wachstumsprozesse auslösen, die zu einer verbesserten Anpassung des Parenchyms an das durch die chronische Entzündung dauerhaft veränderte chemische Zellmilieu darstellen. Solche geweblichen Adaptationen sind jedoch nur möglich, wenn der die Entzündung begleitende Zellschaden lediglich gering ausgeprägt ist. Der milde Verlauf und die lange Dauer der Entzündung sind somit die notwendigen Voraussetzungen für ein Anpassungswachstum (Linzbach, 1955).

Grundsätzlich ist zwischen einer funktionellen und einer strukturellen Anpassung zu unterscheiden:

"Die funktionelle Anpassung besteht darin, daß ein Lebewesen mit den vorhandenen Strukturen mehr Arbeit in der Zeiteinheit leisten kann. Die strukturelle Anpassung ist dagegen mit einem Anbau und eventuellem Umbau der Strukturen verbunden, so daß das Lebewesen schließlich als Ganzes eine erhöhte Leistung erbringen kann, ohne daß dabei die Volumeneinheit der lebenden Masse mehr zu leisten braucht" (Linzbach, 1955).

Dem Ökonomieprinzip folgend, paßt sich der Organismus den neuen Anforderungen zunächst durch eine erhöhte funktionelle Leistung an und - bei entsprechend langer Dauer der veränderten Bedingungen - schließlich auch durch einen strukturellen Wandel. Dieser besteht entweder in einem

quantitativen Anbau des Gewebes, also Hypertrophie und Hyperplasie, oder in einem qualitativen Umbau, der Metaplasie.

Das gemeinsame Merkmal aller drei parenchymatösen Adaptationsformen, die an der chronisch entzündeten Gallenblase beobachtet werden können, ist die vermehrte Schleimbildung des Epithels, wobei dem Schleim eine wichtige Schutzfunktion der biliären Mukosa zukommt (Doerr et al., 1978).

Definitionsgemäß kann eine rein funktionelle Anpassung kein strukturelles - und damit lichtmikroskopisch sichtbares - morphologisches Korrelat besitzen. Der Nachweis, daß eine derartige, rein funktionelle Anpassung der Gallenblasenschleimhaut an das veränderte Zellmilieu bei chronischer Cholecystitis möglich ist, läßt sich jedoch durch ultrastrukturelle Untersuchungen führen:

Im Gegensatz zu normalen gallenblasentypischen Epithelzellen besitzen die Deckzellen des chronisch entzündeten Organs eine wesentlich höhere Anzahl schleimreicher Muzinvesikel in ihrem Zytoplasma. Lichtmikroskopisch gleichen sich die beiden Arten von Deckzellen vollständig (Bader, 1965).

Die quantitativ-strukturelle Anpassung der Gallenblasenschleimhaut ist durch eine Vergrößerung oder Vermehrung funktionstüchtigen, gallenblasenspezifischen Gewebes gekennzeichnet. Unter dem Begriff der "Cholecystitis chronica hypertrophicans" fassen Bolck und Machnik hierzu mehrere Krankheitsbilder zusammen, auf die später eingegangen werden soll (Doerr et al., 1978).

Die als "Metaplasie" bezeichnete qualitativ-strukturelle Anpassung eines Organs ist durch den "Umwandlungsprozess eines differenzierten Gewebes in ein anderes differenziertes Gewebe ähnlicher Art" charakterisiert (Eder, 1977).

Im Rahmen metaplastischer Veränderungen wird also funktions-tüchtiges differenziertes Gewebe an einem Ort ausgebildet, an dem es normalerweise nicht vorkommt. Solche Umwandlungsprozesse sind jedoch nur zwischen verwandten Gewebsarten möglich. Epithel kann sich nur wieder epithelial differenzieren, mesenchymale Metaplasie verbleibt im Bereich des Binde- und Stützgewebes (Eder, 1977). Metaplasien können durch langdauernde mechanische, hormonelle, chemische oder entzündliche Faktoren verursacht werden. Die Metaplasie stellt eine postnatale, erst im Rahmen von Regenerationsvorgängen auftretende Richtungsänderung der Zelldifferenzierung dar. Sie ist von den als "Heterotopien" bezeichneten angeborenen Gewebsversprengungen abzugrenzen (Eder, 1977).

An metaplastischen Zellverbänden in der Gallenblase sind Schleimhautbereiche mit pseudopylorischen Drüsen, "magenoberflächentypischem" Epithel oder intestinaler Differenzierung beschrieben (Laitio, 1975, Laitio, 1976).

Dieser, in Zusammenhang mit chronischer Cholecystitis beobachtbare metaplastische Umbau von Gallenblasenschleimhaut stellt den Gegenstand der folgenden Untersuchung dar. Ziel der Arbeit ist die eingehende morphologische und funktionelle Charakterisierung der ortsfremden Gewebsbereiche. Außerdem werden die Metaplasien der Gallenblasenschleimhaut mit den verschiedenen hypertrophischen Reaktionsformen biliärer Mukosa verglichen und somit die Begriffe schärfer voneinander abgegrenzt.

Material und Methodik

Material:

Die Auswahl der für die Untersuchung geeigneten Gallenblasen erfolgte aus dem Routineeingangsmaterial des Pathologischen Institutes der Ludwig-Maximilian-Universität München. Zunächst wurde eine Voruntersuchung sämtlicher Gallenblasen des Jahres 1981 zur Frage "Häufigkeit metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut" durchgeführt. Die Zahl der wegen Cholelithiasis oder Cholecystitis operativ entfernten Gallenblasen, die von den chirurgischen Universitätskliniken München im Jahr 1981 an das Pathologische Institut eingesandt wurden, beträgt 1131. Die Fälle, in denen die Cholecystektomie im Rahmen einer Whipple'schen Operation oder wegen eines Gallenblasencarcinoms erfolgte, gingen nicht in die Voruntersuchung ein. Die anhand der Übersichtsfärbung (HE) erhobenen Befunde wurden semi-quantitativ ausgewertet, wobei zwischen geringgradigen, mäßiggradigen und hochgradigen metaplastischen Veränderungen unterschieden wurde.

Von den Fällen mit hochgradigen metaplastischen Veränderungen wurden 109 einer genaueren histochemischen und immunhistochemischen Untersuchung unterzogen. Lagen von einer Gallenblase Gewebeproben von zwei verschiedenen Stellen vor, die histologisch unterschiedliche Metaplasieformen aufwiesen, so wurden sie als zwei Fälle behandelt. Dies trifft für fünf Gallenblasen, also 10 Fälle zu. Es kamen noch weitere 10 geeignete Fälle aus den Jahren 1983 und 1984 hinzu. Die Gesamtzahl der histochemisch und immunhistochemisch untersuchten und ausgewerteten Fälle beträgt damit 119.

Methode:

Die Entnahme der 2 - 4 cm langen und je nach Wanddicke bis

zu 1 cm starken Gewebsproben für die lichtmikroskopische Untersuchung erfolgte aus dem Corpus- oder Fundusbereich der Gallenblase.

Das Material wurde zunächst routinemäßig 24 Stunden lang in 10%igem Formalin fixiert und anschließend in der üblichen Weise in Paraffin eingebettet. Von jedem Paraffinblock wurden 10, etwa 4µm dicke Schnitte angefertigt.

Zur Darstellung der Gewebsstrukturen und zum Nachweis spezieller Substanzen wurden folgende physikochemische, histochemische und immunhistochemische Färbemethoden verwendet:

Physikochemische Färbungen

- Hämatoxylin - Eosin Färbung (HE)
- van Gieson - Färbung
- Azanfärbung
- Argentaffine Reaktion nach Masson - Hamperl
- Argyrophile Reaktion nach Grimelius

Die Hämatoxylin - Eosinfärbung (HE) (Romeis, 1968) diente als Übersichtsfärbung zur Beurteilung der Wanddicke der Gallenblasen, der Stärke der Faltenbildung der Schleimhaut, dem Auftreten von Rokitansky-Aschoff-Sinus und von akuten und chronischen Entzündungszeichen und Cholesteatose.

Bei der Untersuchung des Epithels in der Übersicht interessierten die Epithelhöhe, das Auftreten von Becherzellen und metaplastische Veränderungen im Sinne von antrumtypischen, "magenoberflächentypischen" und intestinalen Epithelabschnitten in der Gallenblasenmukosa.

Gegebenenfalls wurden eine verstärkte Tendenz der Mukosa zur Proliferation mit beginnenden dysplastischen Veränderungen des Epithels registriert, sowie das Auftreten von Drüsen in der Corpus- bzw. Fundusschleimhaut der Gallenblase, wie sie sonst als typisch für den Halsbereich be-

schrieben sind (Laitio, 1980)

Die Färbung nach van Gieson (Romeis, 1968) diente der besseren Darstellung fibrosierter Wandabschnitte als Folge der chronisch-atrophischen Cholecystitis.

In der Azanfärbung nach Heidenhain (Romeis, 1968) erscheint der intestinale Bürstensaum deutlich als doppelkonturierte, rotorange Membran, die mit hellblau angefärbten Mikrovilli besetzt ist. Da sich bei dieser Methode Schleimsubstanzen hellblau darstellen, eignet sich die Azanfärbung zum Aufsuchen einzelner Becherzellen im Epithel, sowie zur Unterscheidung von metaplastischen, schleimproduzierenden Oberflächen- und Drüsenzellen und den aus normalen, schleimarmen Gallenblasenepithel aufgebauten Drüsen aus dem Halsbereich. Die Azanfärbung wird auch zur Darstellung von Panethzellen empfohlen (Järvi und Laurén, 1967), die sich aufgrund der acidophilen Zellgranula im Zytoplasma bei unspezifischer Reaktion mit Azokarmin intensiv rot anfärben (Laurén und Sorvari, 1967)

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß das erwartete Färbeverhalten für Panethsche Körnerzellen in der Dickdarmschleimhaut, nicht aber in der Gallenblasenschleimhaut zutrifft. Finden sich oxyphile Panethzellen in der Mukosa von Gallenblasen, so erscheinen sie blau gefärbt mit dunkelblauer Granulierung des Zytoplasmas.

Als Screeningmethode für das Auftreten von enterochromaffinen Zellen im Gastrointestinaltrakt hat sich die Durchführung von Silberimprägnationen bewährt. Das Prinzip der Versilberung beruht darauf, daß eine Metallsalzlösung reduziert wird, wobei sich das freiwerdende Metall (Silber) auf Zellstrukturanteile niederschlägt, was zu einer Schwärzung der Zelloberfläche führt. Es lassen sich dabei zwei Formen unterscheiden: die argentaffine und die argyrophile Reaktion.

Als Argentaffinität bezeichnet man die Eigenschaft von Zellen, durch intrazelluläre Komponenten eine ammoniakalische Silbernitratlösung selbst reduzieren zu können, wobei ein körniger schwarzer Silberniederschlag entsteht (Hamperl, 1932). Eine häufig verwendete Technik zum Nachweis von Argentaffinität ist die Methode nach Masson-Hamperl (Singh, 1964).

Argyrophilie ist gegeben, wenn sich die in wässriger oder alkoholischer Lösung befindlichen Silbersalze an sekretorische Granula in der Zelle anlagern und durch ein zugefügtes Reduktionsmittel das metallische Silber zum Ausfallen gebracht wird (Dayal, 1983). Übliche Methoden sind die argyrophilen Reaktionen nach Sevier - Munger, nach Helbert, nach Bodian und nach Grimelius (Grimelius, 1969).

Bis heute konnten 17 verschiedene Typen enterochromaffiner Zellen im Gastrointestinaltrakt identifiziert werden. Mit einer Ausnahme, den Somatostatin produzierenden D-Zellen, zeigen alle endokrinen Zellen eine positive argyrophile Reaktion bei Versilberung nach Grimelius (Dayal, 1983).

Die Argentaffinität einer Zelle steht in engem Zusammenhang mit ihrem Gehalt an 5-Hydroxytryptamin (De Lellis, 1971). Da nur drei Typen endokriner Zellen 5-Hydroxytryptamin produzieren, ist verständlich, daß die Zahl argentaffiner Zellen wesentlich kleiner ist als die Zahl argyrophiler. Außerdem gilt, daß zwar alle argentaffinen Zellen argyrophil sind, nicht aber umgekehrt.

Zum Nachweis enterochromaffiner Zellen in der Gallenblasenschleimhaut wurden die Silberimprägnationen nach Grimelius und Masson - Hamperl angewendet. Gute und zuverlässige Ergebnisse ließen sich bei folgendem Vorgehen erzielen, das durch folgende, geringfügige Modifikationen der Originalanweisung erreicht wurde:

Argentaffine Reaktion nach Masson-Hamperl (Singh, 1964):

- Lösungen: - zu einer 10%, wäßrigen Silbernitrat (AgNO_3)-Lösung tropfenweise konzentrierte Ammoniaklösung zufügen, bis ein stark brauner Niederschlag entsteht; solange Ammoniaklösung dazutropfen, bis die AgNO_3 -Lösung wieder ganz klar ist; in die klare AgNO_3 -Lösung einige Tropfen 10% AgNO_3 -Lösung zufügen, bis die Lösung eine leicht gelbliche Opaleszenz aufweist; je 1 Volumen dieser Lösung mit 9 Volumen aqua dest. verdünnen;
- 1% Natriumthiosulfatlösung
 - Kernechtrot

- Vorgehen:- gut entparaffinierte Schnitte 2 Stunden in aqua dest.wässern, dabei öfters das Wasser wechseln
- Schnitte 30-45 Minuten in vorgewärmte Silbernitratlösung in den Wärmeschrank bei 60°Celsius ins Dunkle stellen, bis sich die Schnitte hellbraun gefärbt haben
 - kurz in aqua dest.auswaschen
 - 30 Sekunden in 1% Natriumthiosulfatlösung auswaschen
 - Kernechtrot, 7 Minuten
 - aqua dest., aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.

Argyrophile Reaktion nach Grimelius (Grimelius, 1969):

- Lösungen:- 0,03% wäßrige Silbernitratlösung, pH 5,6
- 10 ml 0,2m Essigsäure-Na-Acetat-Puffer, pH 5,6
 - 87 ml aqua dest.
 - 3 ml Silbernitratlösung, 1%

- Hydrochinon-Natriumlösung:

100 ml aqua dest.

1 g Hydrochinon

5 g Natriumsulfit

(Anmerkung: Hydrochinon von der Fa. Merck-Schuchardt 822333)

- Vorgehen: - entparaffinierte Schnitte in aqua dest. gut wässern
- Schnitte für 3 Stunden in vorgewärmte Silbernitratlösung in den Wärmeschrank bei 60°Celsius stellen
 - Silberlösung vom Objektträger tropfen lassen
 - 1 Minute lang bei 40-45°Celsius in Hydrochinon-Natriumsulfitlösung spülen
 - aqua dest., aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt

Ergebnis: Die argentaaffinen Granula der enterochromaffinen Zellen färben sich schwarz an. Als Kontrolle diente die Reaktion an den endokrinen Inseln eines Pankreaspräparates.

Da sich das Silber auch an Schmutzpartikeln abscheidet, ist es ratsam, die sauberen Glasgefäße vor der Benutzung noch mit aqua dest. auszuspülen. Die Silberlösungen wurden immer frisch angesetzt. Für die Herstellung der Silberlösungen wurde deionisiertes, sterilisiertes Wasser ("aqua ad injectabilia") verwendet.

Zur genaueren Lokalisation und besseren stofflichen Charakterisierung der von metaplastisch verändertem Gallenblasenepithel sezernierten Schleimsubstanzen wurden an histochemischen Methoden verwendet:

- PAS-Reaktion
- Alcian-PAS-Reaktion
- High-iron diamine- alcian blue (HID-AB) Reaktion.

Das Prinzip dieser histochemischen Verfahren beruht auf der spezifischen Reaktion der verwendeten Substanzen mit neutralen (Hydroxyl-), sauren (Carboxyl-) oder sauren sulfatierten Gruppen komplexer Kohlenhydrate.

Bei der 1946 von McManus eingeführten "Periodic Acid Schiff"-reaction (PAS) (McManus, 1946) werden benachbarte Hydroxyl-Gruppen (1,2-Glykolgruppen) durch Hydrolyse in Aldehydgruppen umgewandelt, die sich mit fuchsin-schwefeliger Säure intensiv rot anfärben lassen. Sind die Glykolgruppen blockiert, wie es bei sauren Mukopolysacchariden der Fall ist, so fällt die Reaktion negativ aus.

Die PAS-Reaktion wurde in dieser Untersuchung zur Darstellung der neutralen Schleimsubstanzen von metaplastischen Drüsen, Becherzellen und der Polysaccharide in den Granula Paneth'scher Körnerzellen in der Gallenblasenschleimhaut eingesetzt.

Der Nachweis saurer Valenzen in Mukopolysacchariden mit Hilfe von Alcianblau ist seit 1950 bekannt (Steedman, 1950). Alcianblau ist ein stark basischer Kupferphthalocyaninfarbstoff, der mit sauren Carboxylgruppen ein Salz bildet. Saure sulfatierte Gruppen führen dagegen zu inkonstanten, fraglich positiven Ergebnissen. Die hohe Selektivität der Färbung für Carboxylgruppen ist abhängig von einem niedrig gehaltenen pH-Wert, weil sonst freiwerdende Sulfogruppen das Ergebnis verfälschen würden (Mowry, 1963).

Das Verfahren läßt sich mit einer PAS-Reaktion kombinieren, so daß der gleichzeitige Nachweis saurer und neutraler Gruppen bei Mukopolysacchariden möglich ist.

Für die Untersuchung an der Gallenblasenschleimhaut wurde die Alcianblau-PAS Färbung in der hier aufgeführten, leicht abgeänderten Form angewendet:

Alcianblau 8 GX-Periodic Acid Schiff bei pH 2,6 (Mowry, 1963):

Lösungen: - 3% wäßrige Essigsäure

- Alcianblau 8 GX

- 97 ml aqua dest.; 3 ml Eisessig; 1 g Alcianblau 8 GX; wenn sich der Farbstoff gelöst hat, Lösung durchfiltern:

der pH-Wert sollte bei 2,6 liegen

- 0,5% Perjodsäure

- Schiff'sches Reagens

- 1 molare Stocklösung von Natriumbisulfit (NaHSO_3):

- 10,4 g NaHSO_3 ; 100 ml aqua dest.;

für die Färbung die Stocklösung jedesmal neu auf 0,05 molar verdünnen;

1 Teil Stocklösung, 19 Teile aqua dest.;

- Harris Hämotoxylin

- saurer Alkohol;

70 ml absoluter Alkohol, 29 ml aqua dest., 1 ml konzentrierte Salzsäure

Vorgehen: - entparaffinierte Schnitte kurz in aqua dest. spülen

- 3 Minuten in 3% Essigsäure spülen

- 30 Minuten in Alcianblau 8 GX- Lösung färben

- 10 Minuten Schiff'sches Reagens

- 3mal jeweils 2 Minuten in 0,05 molarer Natriumbisulfitlösung spülen

- 5 Minuten in laufendem Leitungswasser waschen; kurz in aqua dest. tauchen.

- 5 Minuten in Harris Hämotoxylin waschen

- kurz in laufendem Leitungswasser spülen

- 20-30 Sekunden in sauren Alkohol stellen

- 3 Minuten in laufendem Leitungswasser spülen

- aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt

Ergebnis: Kohlenhydrate mit sehr vielen sauren Gruppen und Myxome färben sich türkisblau; neutrale Kohlenhydrate erscheinen fuchsinrot. Kohlenhydrate, die sowohl saure, als auch neutrale Valenzen besitzen, werden violett gefärbt. Dies trifft vor allem für epitheliale Schleimsubstanzen zu.

(Anmerkung: Alcianblau 8 GX; Firma Chroma, 1A 288 NaHSO₃; Firma Merck 3047204)

Die Verwendung bestimmter diaminhaltiger Substanzen als histochemische Methode zur Differenzierung saurer Mukopolysaccharide wurde erstmals 1961 von Spicer beschrieben (Spicer, 1961). Saure Mukopolysaccharide enthalten entweder sulfatierte Gruppen oder Sialinsäure, dies ist substituierte Neuraminsäure. Mit einem Gemisch aus dem "meta"- und dem "para"-Isomer von N,N-dimethyl-phenylenediamin (HCL)₂ lassen sich selektiv die Sulfogruppen der Schleimsubstanzen grauviolett bis schwarz anfärben. Sialomuzine und neutrale Polysaccharide reagieren dagegen nicht mit Diaminen. Vom chemischen Reaktionsablauf dieser Nachweismethode ist nur bekannt, daß die Farbentwicklung Folge eines Oxydationsprozesses in dem Diamingemisch ist. Bei Zugabe starker Oxydationsmittel, wie beispielsweise FeCl₃, und durch Einhalten eines niedrigen pH-Wertes läßt sich der Färbevorgang beschleunigen und die Farbe vertiefen (Spicer, 1965). Die Zuverlässigkeit und Selektivität für sulfatierte Polymere wurde durch autoradiographische Befunde bestätigt (Spicer und Duvenci, 1964). Es ist möglich, die "High-iron Diamine"-Technik mit der Alcianblau-Methode zu kombinieren, um so die blau gefärbten Sialomuzine von den grau bis schwarz-gefärbten sulfatierten Mukopolysacchariden deutlich abgrenzen zu können.

Mastzellen lassen sich aufgrund ihres Heparin Gehaltes ebenfalls mit dieser Methode darstellen.

Zur genaueren Untersuchung der epithelialen Schleimsubstanzen bei metaplastisch veränderten Gallenblasen wurde die folgende High-iron Diamine-Alcianblau-Technik angewendet:

High-iron Diamine-Alcianblau bei pH 2,5 (Spicer, 1965):

Lösungen: - Diamingemisch:

120 mg N,N-dimethyl-meta-phenylendiamin (HCL)₂
20 mg N,N-dimethyl-para-phenylendiamin (HCL)
die Diaminisomere gleichzeitig in 50 ml aqua
dest. auflösen;anschließend 1,4 ml 10% FeCl₃
zufügen

- Alcianblau 8 GX;

1 g Alcianblau 8 GX; 97 ml aqua dest.; 3 ml
Eisessig; wenn sich der Farbstoff gelöst hat,
Lösung durchfiltern;

(Anmerkung: HID para; Firma Merck, Darmstadt
2585856

HID meta; Firma Merck - Schuchardt
822039)

Vorgehen: - entparaffinierte Schnitte 5 Minuten in fließendem Leitungswasser spülen

- 18 Minuten lang in dem Diamingemisch färben

- kurz in aqua dest.tauchen

- 30 Minuten in Alcianblaulösung färben

- kurz in aqua dest.tauchen

- aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt

Ergebnis: Saure sulfatierte Mukopolysaccharide färben
sich grauviolett bis schwarz;
Sialomuzine färben sich blau;
Mastzellen stellen sich mit einem grauen
Zytoplasma dar.

Immunhistochemische Methoden dienen zur Lokalisation von Gewebsantigenen, meist Enzymen oder Hormonen. Technisch möglich, aber verhältnismäßig aufwendig, ist die Verwendung spezifischer Antikörper, die mit Fluoreszenzfarbstoffen oder Enzymen markiert sind.

Als hochspezifische und dennoch relativ einfach durchführbare Technik wurde 1969 die indirekte Immunperoxidase-Methode vorgestellt (Mason et al., 1969, Sternberger et al. 1970). Das Prinzip des Verfahrens beruht auf einer Immunglobulin-Enzym-Brücke (nach Mason et al., 1969), die das darzustellende Gewebsantigen mit dem anfärbbaren Enzym verbindet. Diese Brücke besteht aus:

- a) einem spezifischen, gegen das Gewebsantigen gerichteten Antiserum, das aus Kaninchen gewonnen wurde;
- b) Ziegenantiserum gegen Kaninchen - IgG, das so ausreichend zugefügt werden muß, daß nach der Antigen-Antikörper Reaktion noch Bindungsstellen im Ziegenantiserum frei sind;
- c) Kaninchen-Antiperoxidase, die als Antigen mit den freien Bindungsstellen des Anti-IgG im Ziegen-Antiserum reagiert;
- d) der aus Meerrettich gewonnenen Peroxidase, die nach Verbindung mit der Kaninchen-Antiperoxidase das anfärbbare Endprodukt der Reaktionskette darstellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die indirekte Immunperoxidase-Methode zum Nachweis von Lysozym in metaplastisch verändertem Gallenblasenepithel sowie in Panethschen Körnerzellen eingesetzt. Das Verfahren wurde in folgender, modifizierter Form angewendet:

Indirekte Immunperoxidase Technik (Modifikation nach Nath-rath et al., 1985):

- Lösungen:
- 1% Pronase (Protease VII, Sigma Chemie Mün-chen)
 - phosphatgepufferte Natriumchloridlösung (=PBS) mit pH=7,4
 - 0,5% Brij-PBS
 - 7,5% Hydrogenperoxyd
 - 2,28% Perjodsäure
 - 2,28% Natrium-Borhydrid
 - normales Ziegenserum, mit PBS im Verhältnis 1:20 verdünnt
 - Kaninchen-Antilysozym, mit PBS im Verhältnis 1:200 verdünnt
 - an Peroxidasekonjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen IgG-Antiserum, mit PBS im Verhältnis 1:800 ver-dünnt;
 - als Färbelösung 0,01%AEC (3-Amino 9-Ethyl-carbazol) und 6% DiMSO (Dimethylsulfoxid) in Michaelispuffer bei pH 7,4 gelöst
 - Hämalun

- Vorgehen:
- gut entparaffinierte Schnitte in aqua dest. spülen
 - um das Anfärben des Hintergrundes weitgehend zu vermeiden, die Schnitte 30 Minuten mit Pro-nase vorbehandeln
 - Schnitte 60 Minuten in PBS bei 4°Celsius stellen
 - um die Aktivität der endogenen Peroxidase zu blockieren, die Schnitte je 5 Minuten mit H_2O_2 , Leitungswasser, 2,28% Perjodsäure und 2 Minuten mit 2,28% Na-Borhydrid spülen
 - nach zweimaligem Spülen in PBS (je 5 Minuten), normales Ziegenserum auf die Schnitte tröpfeln (5 Minuten), anschließend PBS (2 Minuten)
 - Kaninchen-Antilysozym auf die Schnitte tröpfeln (15 Minuten), danach zweimal in 0,5% Brij-PBS (je 5 Minuten) spülen

- Peroxidase konjugiertes Anti-IgG tröpfeln (15 Minuten), danach zweimal 0,5%Brij-PBS (je 5 Minuten)
- zum Färben die Schnitte 30 Minuten in vorbereitete AEC-DiMSO-Lösung stellen, 10 Minuten in Leitungswasser spülen, 30 Sekunden in Hämalaun färben und 10 Minuten in Leitungswasser bläuen
- Schnitte in Kaisers Glyceringelatine eindecken

Ergebnis: - Lysozymhaltige Strukturen färben sich rotbräunlich. Lysozym ist in bestimmten Epithelien, Pannethschen Körnerzellen, Granulozyten, Makrophagen und Kupfferschen Sternzellen enthalten (Permanetter und Meister, 1984).

Als Kontrolle dienten Schnitte, die nicht mit Kaninchen-Antilysozym behandelt waren.

Zur Auswertung histologischer Präparate wurde folgender Arbeitsbogen verwendet (siehe nächste Seiten):

Die Auswertung erfolgte in der Regel semi-quantitativ, wobei zwischen geringgradigen (x), mäßiggradigen (xx) und starken (xxx) Reaktionen unterschieden wurde.

Die Befunde wurden mit einem Zeiss-Photomikroskop dokumentiert.

Auswertung: Metaplasie der Gallenblasenschleimhaut

I

Präparat Nr.

ALLGEMEINE BEOBSACHTUNGEN

HE, van Gieson

Entzündungszeichen	Ø	x	xx	xxx	Bemerkungen
akut: Granulozyten Ödem Blutung Nekrose					
chronisch: Lymphozyten Plasmazellen Mastzellen Fibrose					
Dicke der Mukosa					
Epithelhöhe					
Faltenbildung					
Rokitansky-Aschoff-Sinus: (RA-Sinus) x bis 5 RA-Sinus xx 5 -15 RA-Sinus xxx mehr als 15 RA-Sinus					
cholesterinspeichernde Makrophagen					

Präparat Nr.

II

HE, van Gieson

Becherzellen (BZ)	ø	x	xx	xxx
Becherzellen vorhanden				
Häufigkeit: x bis 20 BZ/Schnitt xx 20 - 50 BZ/Schnitt xxx mehr als 50 BZ/Schnitt				
Größe: x überwiegend kleine BZ xx gleichermaßen große und kleine BZ xxx überwiegend große BZ				
Lokalisation: Oberfläche des Epithels nur in Schleimhauteinsenkungen gleichermaßen in der Oberfläche und den Schleimhauteinsenkungen pseudopylorischen Drüsen				
Ausdehnung der positiven Schleimhautbereiche: x ein Epithelbereich mit BZ xx mehrere Epithelbereiche mit BZ xxx BZ diffus im gesamten Epithel				

Präparat Nr.

III

HE, van Gieson

METAPLASTISCHE VERÄNDERUNGEN

Häufigkeit, Intensität	Ø	x	xx	xxx
antrumtypische Metaplasie (AM) (=pseudopylorische Drüsen, ppD)				
"magenoberflächentypisches" Epithel (MOFE)				
intestinale Metaplasie (IM)				
Auftreten von ausschließlich einer Metaplasieform: x nur AM xx nur MOFE xxx nur IM				
Auftreten von verschiedenen Metaplasieformen im gleichen Schnitt: x AM + MOFE xx AM + IM xxx AM + MOFE + IM				
Enterochromaffine Zellen (ECZ)				
Becherzellen (BZ)				
Panethsche Körnerzellen (PKZ)				
Lokalisation der metaplastischen Veränderungen: an der Oberfläche des Epithels in den Schleimhauteinsenkungen				

Präparat Nr.

IV

		Azan		PAS			
	Ø	x	Lokalisation	Ø	x	Lokalisation	
AM							
"MOFE"							
BZ							
ECZ							
PKZ							
Bürstensaum							
			Masson - Hamperl argentaaffine Zellen			Grimelius argyrophile Zellen	
			argentaaffine Zellen			argyrophile Zellen	
Zahl							
Lokalisation: normales Gallenblasenepithel "halsmorphologische" Drüsen IM ppD "MOFE" Schleimhauteinsenkungen mit beginnender drüsiger Prolif- eration							
Vorkommen: einzeln gehäuft zusammen mit welchem Meta- plasietyt?							

Präparat Nr.

V

Alicanblau - PAS High-iron-Diamine-Alcianblau					
	sauer	gemischt	neutral	sulfatiert	nicht-sulfatier
normales Epithel					
"halsmorphologische" Drüsen					
Rokitansky-Aschoff- Sinus					
Becherzellen klein					
Becherzellen groß					
ppD					
MOFE					
IM					
Schleimhauteinsenkungen mit drüsiger Proliferation					

High-iron-Diamine-Alcianblau				
	Ø	x	Zahl	Lokalisation
Mastzellen				

Lysozym				
	Ø	x	Zahl	Lokalisation
normales Gallenblasenepithel				
"halsmorphologische" Drüsen				
"MOFE"				
AM				
IM				
PKZ				
Schleimhauteinsenkungen mit drüsiger Proliferation				

ERGEBNISSE:

I. Bevor auf die Ergebnisse dieser Untersuchung eingegangen wird, soll auf die mikroskopische Anatomie der normalen, der entzündlich veränderten und der metaplastisch umgewandelten Gallenblase hingewiesen werden. Es wird auch das Färbeverhalten des normalen gallenblasentypischen Epithels bei Anwendung von Spezialfärbungen vorgestellt:

1. Die normale mikroskopische Anatomie der Gallenblase

In der Übersicht lassen sich nach Bolck und Machnik folgende Schichten unterscheiden, aus den die 2 - 3 mm starke Wand der Gallenblase aufgebaut ist (Doerr et al., 1978)

- Tunica mucosa
- Tunica muscularis
- Tunica subserosa
- Tunica serosa



ABBILDUNG 1: normale Gallenblasenwand
Tunica mucosa (1), Tunica muscularis (2),
Tunica subserosa (3), Tunica serosa (4);
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung:
60fach)

Die dem Gallenblasenlumen zugewandte Oberfläche wird von der Schleimhaut, Tunica mucosa, gebildet (siehe Abbildungen 1 und 2). Sie besteht aus einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel und einer gefäßreichen, subepithelialen Bindegewebsschicht, der Lamina propria. Die Schleimhaut bildet zahlreiche, netzartig angeordnete Falten, zwischen denen sich taschenförmige Aussackungen und Nischen befinden.



ABBILDUNG 2: Ausschnitt aus Abbildung 1;
typische netzwerkartige Faltenbildung der normalen Gallenblasenschleimhaut (1); Tunica muscularis (2);
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung; 140fach)

Der Übergang der Tunica mucosa in die darunterliegende Tunica muscularis ist unscharf (siehe Abbildungen 1 und 2). Die Muskulatur der Gallenblase bildet mit ihren längs- und querverlaufenden, spiralg angeordneten Muskelfaserbündeln, die durch Bindegewebsfasern geflechtartig miteinander verbunden sind, ein elastisch-muskulöses Scherengitter (Bargmann, 1977). Damit ist die Tunica muscularis der intestinalen Lamina muscularis mucosae vergleichbar. Eine eigenständige, gut abgegrenzte Muskelschicht, wie die Tunica muscularis propria des Darms, fehlt in der Gallenblase (v.Möllendorff, 1932; Bargmann, 1977).

Zwischen der Tunica muscularis und der angrenzenden Tunica serosa liegen zahlreiche mittlere und größere Blutgefäße. Die Wand der Blutgefäße ist besonders reich an elastischen Fasern, die wiederum mit benachbarten Gefäßwänden in Verbindung stehen, so daß ein elastisches Fasernetz entsteht, in dem die Gefäße im Gewebe verankert sind (Doerr et al., 1978).

Die anschließende Tunica subserosa ist aus lockerem Bindegewebe aufgebaut, in das zum Teil reichlich Fettgewebe eingelagert ist. Die Dicke dieser Schicht unterliegt erheblichen individuellen Schwankungen.

Die Gallenblase wird, außer an den Stellen, wo sie in die Leberkapsel eingebettet ist, von der Tunica serosa bedeckt, einem einschichtigen Epithel aus flachen, polygonalen Zellen (v.Möllendorff, 1932).

Die genauere Betrachtung der Gallenblasenschleimhaut zeigt die Struktur und Zellelemente der Mukosa im Einzelnen:

Die Höhe des einschichtigen, prismatischen Epithels ist vom Füllungs- und Kontraktionszustand der Gallenblase abhängig, wobei die Maßangaben zur Höhe der Epithelzellen zwischen 20 und 50 μm , die Maße der Zellbreite zwischen 4 und 8 μm schwanken (v.Möllendorff, 1932).

Schon Aschoff unterschied im Gallenblasenepithel "Hauptzellen", "Stiftzellen" und "Wanderzellen" (Aschoff und Bachmeister, 1905). Die Hauptzellen, 5-7 seitige Prismen, tragen lumenwärts einen konvexen Cuticularsaum (v.Möllendorff, 1932; Doerr et al., 1978).

Die darunterliegende subcuticuläre Zone wirkt wegen zahlreicher Granula körnig-wabig. Die Granula stellen die Vorstufen schleimigen Sekrets dar, das von der Gallenblasenschleimhaut gebildet und abgesondert wird (Bader, 1965). Gelegentlich findet man in diesem Zellbereich auch resorbier-

tes, bräunliches Gallepigment, das im Plasma gespeichert ist. Die helle supranukleäre Zone, die den gut entwickelten Golgiapparat enthält, sitzt den basal gelegenen, ovalen Zellkernen glockenförmig auf (v.Möllendorff, 1932). Eine Basallamina verbindet die Epithelzellen untereinander (Fox, 1972).

Vereinzelte findet man zwischen den Hauptzellen die schmalen, zytoplasmadichten "Stiftzellen" (v.Möllendorff, 1932). Sie werden von manchen Autoren als Zwischenstufe der normalen Epithelregeneration betrachtet (Bader, 1965, Doerr et al., 1978), von anderen als zugrundegehende, minderwertige Zellelemente (Aschoff, 1905), oder als Zellen mit einer noch ungeklärten, aber jedenfalls für das Gallenblasenepithel unspezifischen Funktion eingestuft (Luciano, 1972).

Die gelegentlich zwischen der Basallamina und der Lamina subepithelialis auftretenden Wanderzellen sind wahrscheinlich Makrophagen, die degenerierte Hauptzellen phagozytieren (Luciano, 1972).

Mit Hilfe von ultrastrukturellen Untersuchungen konnte außerdem die "Basalzelle" als weiteres Zellelement des Gallenblasenepithels identifiziert werden. Basalzellen liegen unregelmäßig zwischen der Basallamina und den Hauptzellen eingestreut. Aufgrund der im Zytoplasma vorhandenen spezifischen Granula sind die Basalzellen wegen ihrer besonderen Ultrastruktur von basalgelagerten enterochromaffinen Zellen zu unterscheiden. Ihre Funktion ist unklar (Fox, 1972, Luciano, 1972).

Bei Anwendung der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Spezialfärbungen zeigt die normale Gallenblasenschleimhaut folgendes Färbeverhalten:

- in der Azanfärbung stellen sich die Kerne des normalen Gallenblasenepithels orangerot, das Zytoplasma zart orange und der Cuticularsaum unregelmäßig rotorange dar. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen normales Gallenblasenepithel und schleimreiches, metaplastisch verändertes Epithel im Vergleich

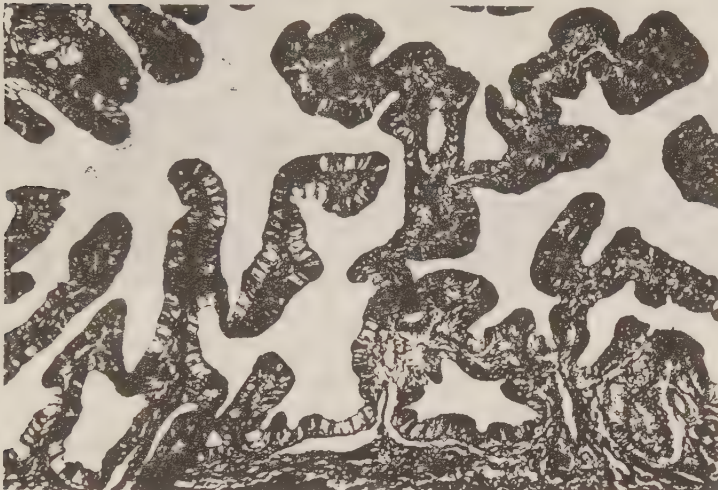


ABBILDUNG 3: normales Gallenblasenepithel in der Azanfärbung
Zytoplasma und Zellkerne rotorange gefärbt
(Färbung: Azan; Vergrößerung 140fach)

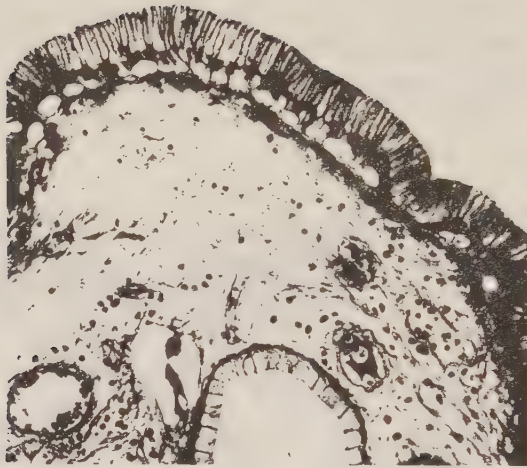


ABBILDUNG 4: schleimreiches, "magenoberflächentypisches" Epithel in der Azanfärbung
Zytoplasma zartblau und Zellkerne rotorange gefärbt
(Färbung: Azan; Vergrößerung 180fach)

- in der PAS-Reaktion färben sich im Gallenblasenepithel lediglich die unterhalb des Cuticularsaums gelegenen Sekretgranula intensiv rot an, während die Reaktion für das übrige Zytoplasma negativ ausfällt.
- In der Alcian-PAS-Reaktion bei pH 2,5, die zur Unterscheidung zwischen sauren (blau gefärbten), neutralen (rot gefärbten) und gemischten (violett gefärbten) Mukopolysacchariden eingesetzt wurde, stellen sich ebenfalls nur die subcuticulär liegenden Sekretgranula violett dar. Das Zytoplasma der Gallenblasendeckzellen färbt sich ansonsten zartrosa, die Zellkerne erscheinen zartblau.



ABBILDUNG 5: normale Gallenblasenschleimhaut in der Alcianblau-PAS-Reaktion

der violett gefärbte Cuticularsaum (siehe Pfeil) enthält gemischte Mukopolysaccharide, die Reaktion fällt für das übrige Gallenblasenepithel negativ aus.

(Färbung: Alcianblau-PAS-Reaktion bei pH 2,5, Vergrößerung 140fach).

- in der HID-Alcianblau-Reaktion bei pH 2,5, deren Anwendung die Differenzierung zwischen sauren sulfatierten (grauviolett-bis schwarzgefärbten) und sauren, nicht sulfatierten (kräftig blau gefärbten) Mukopolysacchariden erlaubt, präsentieren sich die unterhalb des Cuticularsaums gelegenen Sekretgranula grauviolett, während das restliche Gallenblasenepithel zart blau angefärbt wird.

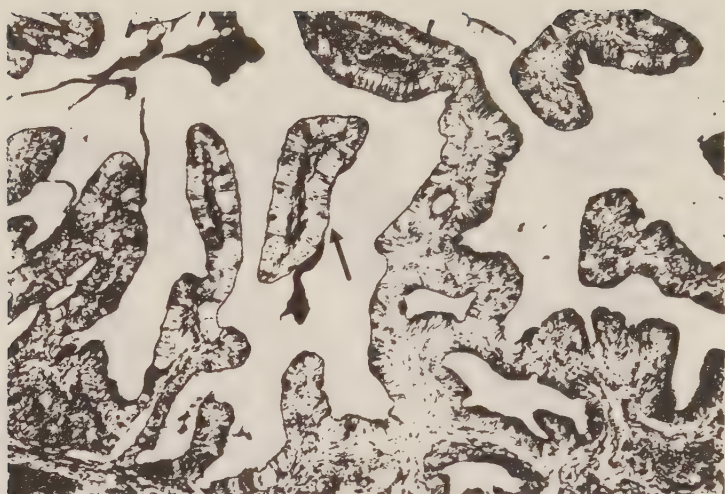


ABBILDUNG 6: normale Gallenblasenschleimhaut, in der High-iron-diamine Alcianblau-Reaktion bei pH=2,5

der schwarz gefärbte Cuticularsaum (siehe Pfeil) enthält gemischte Mukopolysaccharide mit sauren sulfatierten Gruppen; die Reaktion fällt für das übrige Gallenblasenepithel negativ aus.

(Färbung: High-iron-diamine-Alcianblau bei pH 2,5; Vergrößerung 140fach)

- zum Nachweis von Lysozym wurde die indirekte Immunperoxidase-Methode verwendet. Diese Reaktion verläuft für gallenblasentypische Deckzellen negativ.

Nach Meinung vieler Autoren treten nur im Halsbereich der Gallenblase Drüsen auf (Aschoff, 1905; v.Möllendorff, 1932; Doerr et al., 1978 ; Laitio, 1980). Sie sind durch kleine Drüsenepithelzellen, relativ große runde Kerne und eine geringe bis fehlende Schleimproduktion charakterisiert (siehe Abbildungen 3, 4 und 5.; Laitio, 1980). Solche Drüsen werden im Folgenden der Arbeit als "halsmorphologische" Drüsen bezeichnet.

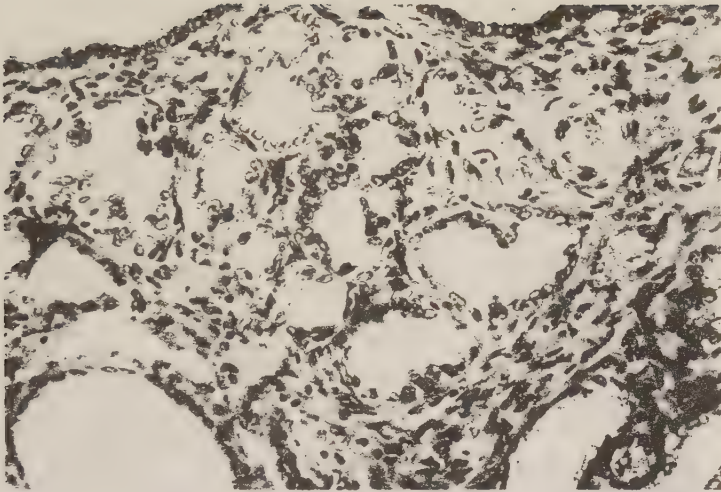


ABBILDUNG 7: "halzmorphologische" Drüsen
kleine Drüsenepithelzellen und relativ große,
runde Zellkerne
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung 360fach)

Demgegenüber sind die tubuloalveolären Drüsen, die im Rahmen metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut auftreten, durch große Zellen, kleine basal gelegene platte Kerne und eine hohe Schleimproduktion gekennzeichnet (siehe Abbildungen 8 und 9; Laitio, 1980). Die folgenden zwei Abbildungen zeigen "halzmorphologische" und mukoide Drüsen im Vergleich:

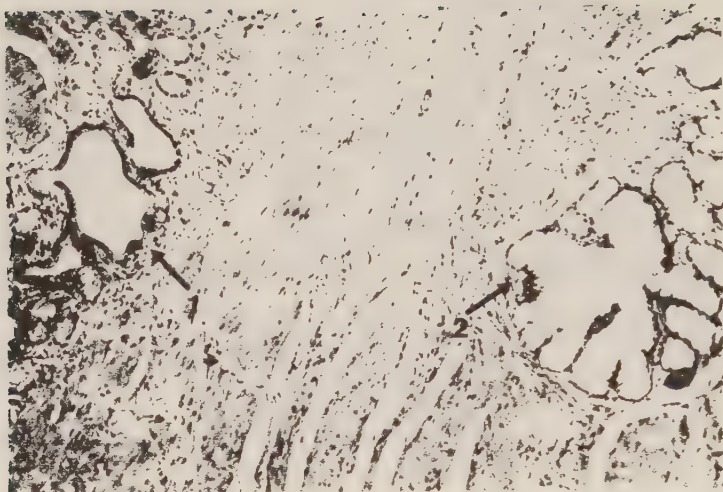


ABBILDUNG 8: "halbmorphologische" und mukoide Drüsen im Vergleich (Übersichtsfärbung)
die Übersichtsfärbung zeigt schleimarme, "halbmorphologische" Drüsen mit wenig Zytoplasma (1) und mukoide Drüsen mit viel schleimreichem Zytoplasma (2);
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung 140fach)

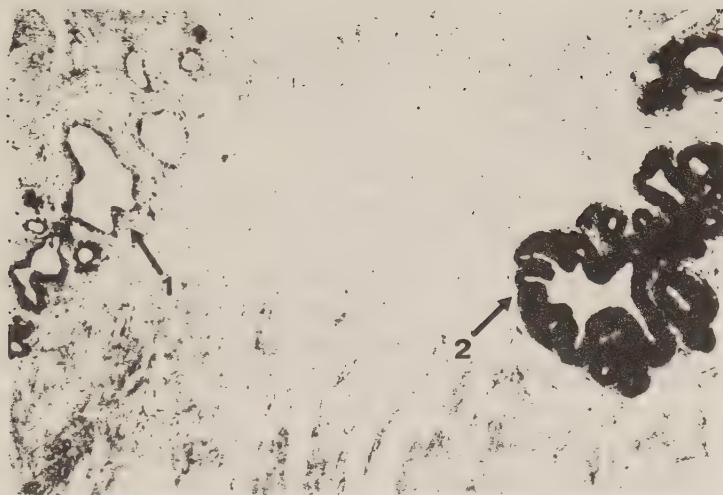


ABBILDUNG 9: "halsmorphologische" und mukoide Drüsen
im Vergleich (Schleimfärbung)

in der Schleimfärbung reagieren die "hals-
morphologischen" Drüsenepithelzellen nega-
tiv (1) und die mukoiden Drüsenepithelzellen
positiv (2)

(Färbung: Alcianblau-PAS, Vergrößerung
140fach)

2. Die mikroskopische Anatomie der entzündlich veränderten Gallenblase

Lichtmikroskopische Untersuchungen über die entzündlich bedingten Veränderungen der Gallenblasenwand betreffen fast ausschließlich das chronisch erkrankte Organ. Akute Entzündungsprozesse lassen sich meist nur im Rahmen der Grunderkrankung, der chronisch rezidivierenden Cholecystitis, beobachten.

Der zeitliche Ablauf der Erkrankung läßt sich in vier Stadien einteilen, die fließend ineinander übergehen (Doerr et al., 1978); akutes, subakutes, subchronisches und chronisches Stadium:

Histologisch kennzeichnend für den akuten Schub der Gallenblasenentzündung sind granulozytäre Infiltrate und Blutungen in der Schleimhaut, sowie eine massive Ödembildung in der Tunica subserosa. Gelegentlich findet man in der Gallenblasenwand scharf begrenzte Abszesse. Mit dem Übergang in das subakute Stadium der Cholecystitis kommt es in zunehmendem Maße zu einer Proliferation von Fibroblasten und der Bildung von Kollagenfasern. Insgesamt ist eine stärkere Durchwanderung der gesamten Organwand mit Leukozyten zu bemerken. Die Ausbildung von Nekrosen, Phlegmonen und Abszessen ist relativ häufig.

Im weiteren Verlauf der Entzündung nehmen die Ödemeigung und Hämorrhagien ab, während die zellulären Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und vor allem aus eosinophilen Granulozyten die subchronische Phase der Erkrankung charakterisieren. Die zellulären Infiltrate sind entweder als umschriebene, granulomatöse Herde in der Schleimhaut zu finden, oder, was häufiger ist, durchsetzen diffus sämtliche Wandschichten der Gallenblase (siehe Abbildung 10). Die Tunica subserosa enthält reichlich zellarmes, kollagenes Bindegewebe.

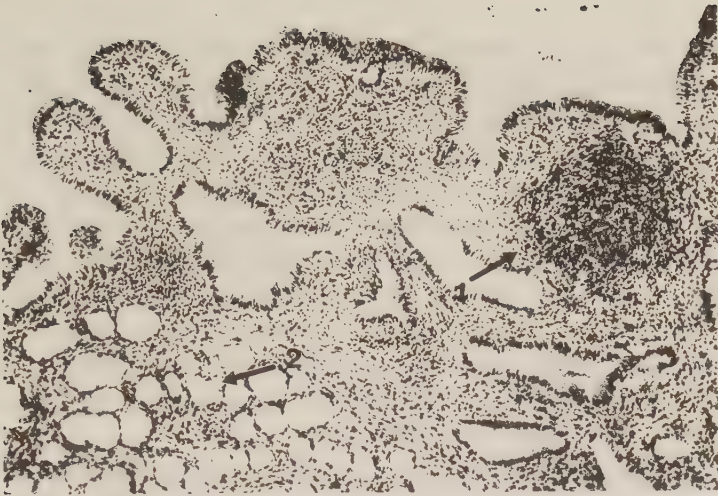


ABBILDUNG 10: subchronische Cholecystitis, zum Teil folliculäre (1) lymphoplasmazelluläre Infiltration der Gallenblasenschleimhaut; pseudopylorische Drüsen (2) in der Lamina propria

(Färbung: Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung 140fach).

Das Endstadium der Erkrankung bildet die chronische Cholecystitis. Dabei lassen sich nach Bolck und Machnik zwei gegensätzliche Reaktionsformen des Gallenblasengewebes als Antwort auf die dauerhaften, entzündlichen Reizzustände unterscheiden: Atrophie und Hypertrophie (Doerr et al.,1978).

Die chronische Entzündung der Gallenblase kann zu Abbauvorgängen im Gewebe führen. Typisch für die "Cholecystitis chronica atrophicans" sind ein Schwund der Schleimhautfalten, eine gering verringerte Höhe der Epithelzellen und die Ausbildung von Narbengewebe bei gleichzeitiger Atrophie von Muskelfasern. Im Endzustand der destruierenden Entzündung findet man eine glatte Schleimhaut mit einem flach-kubischen Epithel, das stellenweise sogar ganz fehlen kann, sowie eine Sklerosierung der Organwand (Doerr et al.,1978).

Bei der hypertrophischen Reaktion führen die Vermehrung des Bindegewebes sowie die Verstärkung der Muskelfaserbündel in der Tunica fibromuscularis zu einer deutlichen Verbreiterung der Gallenblasenwand. Tritt eine Verdickung der Schleimhaut auf, so kann diese auf eine Faserneubildung in der Lamina propria, oder auf eine Vergrößerung der Epithelzellen selbst zurückzuführen sein. Die wichtigste funktionelle Veränderung der "Cholecystitis chronica hypertrophicans" stellt die gesteigerte Schleimbildung des Gallenblasenepithels dar. Dies zeigt die ultrastrukturell nachweisbare Vermehrung und Vergrößerung von Muzinvesikeln in Epithelzellen mit hypersekretorischer Aktivität (Bader, 1965).

Die Hyperplasie von Schleimhautfalten (Elfving et al., 1969a; Elfving et al., 1969b) und die Ausbildung und Vermehrung von Rokitsky-Aschoff-Sinus, dies sind Ausbuchtungen der Mukosa in tieferliegende Wandabschnitte, werden ebenfalls bei chronisch entzündlichen Prozessen beobachtet (Elfving, 1960).



ABBILDUNG 11: Rokitsky-Aschoff-Sinus
typischer Rokitsky-Aschoff-Sinus mit un-
regelmäßig begrenztem Lumen (1) und beglei-
tender zellulärer Infiltration (2)
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung
140fach)

In diesem Zusammenhang ist auch die "Cholezystitis glandularis proliferans cystica" zu nennen (siehe Abbildung 21 und 22 Seite 62/63). Dies ist ein Krankheitsbild, bei dem die gesteigerte Proliferation des Epithels zur Bildung zahlreicher, teils zystisch erweiterter Drüsen und Krypten führt. Eine generalisierte oder auf wenige Wandabschnitte begrenzte Hypertrophie der Tunica fibromuscularis, sowie das Auftreten zellulärer Infiltrate sind ebenfalls für die "Cholecystitis glandularis proliferans cystica" kennzeichnend (King und McCallum, 1932).

Metaplasie - "der Umwandlungsprozeß eines differenzierten Gewebes in ein anderes differenziertes Gewebe ähnlicher Art" (Eder, 1977) - ist eine weitere mögliche Reaktionsform auf abnorme Reizzustände, die in der Gallenblasenschleimhaut beobachtet werden kann (Laitio, 1975; Laitio 1976a).

Der Begriff Metaplasie bezeichnet den Umwandlungsprozeß eines Gewebes, also eines zusammenhängenden Zellverbandes, nicht das ortsfremde Auftreten einzelner Zellen. Das gehäufte Vorkommen von einzeln stehenden Becherzellen, Panethschen Körnerzellen und enterochromaffiner Zellen, die normalerweise nicht oder nur sehr selten in der Mukosa der Gallenblase zu finden sind, wird jedoch im Zusammenhang mit einer metaplastischen Transposition gesehen (Delaquierre et al., 1962; Laitio, 1975; Laitio, 1976a, Tsutsumi et al., 1984; Azadeh und Parai, 1980).

Tritt im Rahmen einer chronischen Cholecystitis die Vermehrung argyrophiler Zellelemente stark in den Vordergrund, spricht man von einer "Cholecystitis argyrophilica" (Feyrter, 1959).

Hypertrophische, atrophische und metaplastische Veränderungen der Schleimhaut können entweder jeweils einzeln als Folge der Entzündung auftreten, oder miteinander in unterschiedlicher Form, Ausdehnung und Lokalisation innerhalb der gleichen Gallenblase kombiniert sein.

3. Die mikroskopische Anatomie der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut

In der Schleimhaut der Gallenblase werden folgende Metaplasieformen beobachtet: die antrumtypische, "magenoberflächentypische" ("superficial gastric-type") und intestinale Metaplasie (Laitio, 1975; Laitio, 1976a).

Die antrumtypische Metaplasie ist durch das Auftreten "pseudopylorischer" Drüsen gekennzeichnet. Dabei handelt es sich um schleimproduzierende, mukoiden Drüsen, wie sie normalerweise im Antrum- und Pylorusbereich des Magens zu finden sind. Die stark geschlängelten Drüsen bilden in der Lamina propria der Schleimhaut Drüsenknäuel. Ihre prismatischen Zellkerne (Bargmann, 1977) besitzen ein helles, wabig strukturiertes Zytoplasma und basal gelegene Zellkerne.

Das "magenoberflächentypische" Epithel ist einschichtig und hochprismatisch. Der sogenannte "surface coat", eine feine, mit Mikrovilli besetzte Plasmamembran, bildet lumenwärts die Begrenzung der Zellen (Doerr et al., 1978). Im Vergleich mit den Epithelzellen der Gallenblase produzieren die mukoiden Deckzellen des Magens erheblich mehr Schleimsubstanzen. Daher erscheinen die apikalen Abschnitte der "magenoberflächentypischen" Zellen entweder wegen der vielen granulären Sekretvorstufen stark gekörnt, oder wegen tropfenförmiger Schleimmassen grobwabig (Bargmann, 1977). Die Kerne sind rundlich-oval. Sie liegen an der Zellbasis.

Die charakteristischen Merkmale einer vollständig entwickelten intestinalen Metaplasie sind Epithelzellen mit einem deutlichen Bürstensaum, reichlich Becherzellen, vereinzelt Panethschen Körnerzellen und "basalgekörnerte", enterochromaffine Zellen (Laitio, 1976a). Das einschichtige, hochprismatische Epithel der Darmschleimhaut trägt

an der inneren Oberfläche einen Bürstensaum. Er ist lichtmikroskopisch als Doppelmembran mit einer senkrechten, feinen Streifung erkennbar. Der Eindruck der Streifung entsteht durch die parallele Anordnung von stäbchenförmigen Mikrovilli. Die intestinalen Epithelzellen produzieren nur wenig Schleim. Sie besitzen runde, basale Zellkerne. Die kelchförmigen Becherzellen fallen durch einen großen, zentralen Schleimpfropf und das helle Zytoplasma auf. Panethsche Körnerzellen sind pyramidenförmig und enthalten oberhalb des runden Zellkerns reichlich azidophile Granula (Bargmann, 1977). Die "basalgekörn-ten" enterochromaffinen Zellen weisen eine Vielfalt an Formen auf; sie können trapezförmig, langgestreckt, dreieckig, abgeflacht oder abgerundet erscheinen. Die Zellkerne sind häufig unregelmäßig geformt und liegen in der Zellmitte oder in apikalen Abschnitten. Die unterschiedlich großen Granula reichern sich vor allem in basalen Zellbereichen an, können aber auch über das gesamte Zytoplasma verteilt sein (Hamperl, 1932; Erspaner, 1936).

II. Die Häufigkeit metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut

Der metaplastische Ersatz von Gallenblasenepithel durch Magen- oder Darmschleimhaut ist eine der möglichen Begleiterscheinungen chronischer Entzündung. Um die Häufigkeit zu erfassen, mit der solche Umwandlungsprozesse in der Gallenblase auftreten, wird eine Stichprobe von 1131 Organen untersucht. Neben der Anzahl positiver Fälle wird auch das jeweilige Ausmaß der metaplastischen Veränderungen semiquantitativ bewertet und registriert. Der Unterscheidung zwischen gering-, mäßig- und hochgradigen Veränderungen liegen folgende Kriterien zugrunde, die stets auf die Beurteilung der gesamten Gewebprobe bezogen sind:

- geringgradige Metaplasie (x): Befund von weniger als fünf pseudopylorischen Drüsen und /oder minimale Mukosabereiche mit "magenoberflächentypischem" Epithel und / oder minimale Bereiche mit intestinalem Epithel (weniger als 10 Becherzellen)
- mäßiggradige Metaplasie (xx): Befund von fünf bis zwanzig pseudopylorischen Drüsen und / oder mehrere kleine Mukosabereiche mit "magenoberflächentypischem" Epithel und / oder mehrere kleine Bereiche mit intestinalem Epithel (zwischen 10 und 20 Becherzellen)

hochgradige Metaplasie (xxx): Befund von mehr als zwanzig pseudopylorischen Drüsen
und / oder
weite Bereiche mit "magenoberflächentypischem" Epithel
und / oder
weite Mukosabereiche mit intestinalem Epithel (mehr als zwanzig Becherzellen)

Die Untersuchung ergibt, daß über 50% der Gewebsproben metaplastische Umbildungen der Schleimhaut aufweisen, wobei allerdings nur in 10% der Fälle ein hochgradiger Umbau zu verzeichnen ist.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Häufigkeit und Ausmaß der metaplastischen Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut:

Häufigkeit und Ausmaß metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut	n	%
keine Metaplasie	550	49
geringgradige Metaplasie	278	25
mäßiggradige Metaplasie	190	16
hochgradige Metaplasie	113	10
Gesamt:	1131	100

TABELLE 1: Häufigkeit und Ausmaß metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut.

III. Morphologische und funktionelle Charakterisierung der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut

Um metaplastische Prozesse in der Gallenblasenschleimhaut genauer charakterisieren zu können, werden 119 geeignete Organe eingehender untersucht. Diese Gallenblasen zeichnen sich durch einen hochgradigen metaplastischen Umbau ihrer Mukosa aus. Zunächst werden die entzündlich bedingten Veränderungen der Organwand analysiert und dann mit Hilfe histochemischer und immunhistochemischer Methoden die "ortsfremden" Zellelemente und das metaplastische Gewebe lokalisiert und nach morphologischen sowie funktionellen Gesichtspunkten untersucht.

1. Allgemeine Beobachtungen:

Die Übersichtsfärbungen Hämotoxylin-Eosin (HE) und van Gieson dienen zur allgemeinen Beurteilung der histologischen Präparate. Die erhobenen Befunde beziehen sich jeweils auf die gesamte Gewebsprobe, nicht nur auf metaplastisch veränderte Bereiche.

Die Fragestellungen umfassen folgende Punkte:

- a) Zelluläre Zeichen akuter und chronischer Entzündung
- b) Vermehrung kollagener Fasern
- c) Dicke der Schleimhaut
- d) Epithelhöhe
- e) Faltenbildung der Schleimhaut
- f) Ausbildung von Rokitansky-Aschoff-Sinus
- g) Ansammlung cholesterinspeichernder Makrophagen (Cholesteatose)

a) Sämtliche Gewebsproben weisen ausschließlich die zellulären Zeichen einer chronischen Entzündung auf.

Chronische Entzündungsprozesse sind durch eine diffuse zelluläre Infiltration sämtlicher Wandschichten, ein geringes Ödem und das Auftreten kleiner Hämorrhagien charakterisiert. Die zellulären Infiltrate setzen sich vorwiegend aus Lymphozyten und Plasmazellen, vereinzelt auch Granulozyten zusammen. Je nach Ausprägungsgrad dieser Merkmale wird

die chronische Cholecystitis in 44 (37%) Organproben als gering, in 45 (38%) Fällen als mäßiggradig und 30 (25%) mal als stark eingeschätzt.

In 17 Gewebeproben (14%) finden sich an einigen Stellen in der Schleimhaut kleine Einblutungen.

Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen dem Grad der chronischen Entzündung und der Art, Lokalisation und Ausdehnung metaplastischer Umwandlungsprozesse in der Gallenblasenschleimhaut.

b) Eine nennenswerte Vermehrung kollagener Fasern (Fibrosierung) im Rahmen der chronischen Cholecystitis wird in 61 Fällen (51%) beobachtet. Bis auf 2 Gewebeproben, die durch ausgeprägte Narbenbildung in der Tunica subserosa auffallen (=chronische Pericholecystitis), sind die fibrotischen Veränderungen lediglich gering- oder mittelgradig ausgeprägt. Dies veranschaulicht Tabelle 2: .

Stärke der Fibrose in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut	n	%
geringgradig	37	61
mäßiggradig	22	36
hochgradig	2	3
Gesamt:	61	100

TABELLE 2: Ausmaß der fibrotischen Veränderungen in der Gallenblase bei chronischer Cholecystitis.

Es wird anhand von histologischen Präparaten, die mit der "High-iron-Diamine-Alcianblau-Methode" bei pH=2,5 gefärbt waren, auch die Häufigkeit untersucht, mit der Gewebsmastzellen in chronisch entzündeten Gallenblasen auf-

treten. Es zeigt sich, daß sie in den meisten Fällen (101 = 85%) nur vereinzelt in der Tunica fibromuscularis und der Tunica submucosa zu finden sind. In 16 Gewebeproben (13%) werden sie häufiger registriert. Lediglich in zwei Fällen ist ihre Anzahl sehr hoch. Die Mastzellen sind fast ausschließlich in der Tunica muscularis lokalisiert. Nur in 7 Fällen treten sie gehäuft in der Lamina propria auf.

Es wird untersucht, ob in Gallenblasen mit Fibrosierung der Wandschichten (n = 61) die Anzahl an Gewebsmastzellen erhöht ist. Dies trifft für 19 Gewebeproben (31%) zu. In den übrigen Organen findet sich ein durchschnittlicher Gehalt an Mastzellen.

Eine regelhafte Beziehung zwischen dem Auftreten oder Ausmaß fibrotischer Veränderung der Gallenblasenwand und metaplastischer Umwandlungsprozesse der Schleimhaut läßt sich nicht beobachten.

c) Eine Verbreiterung der Schleimhaut ist in 78 (66%) von insgesamt 119 untersuchten Gewebeproben festzustellen. Liegt, wie in 38 (32%) Fällen, eine hochgradige Verdickung der Mukosa vor, so ist sie auf umfangreiche Drüsenknäuel zurückzuführen, die in das lockere Bindegewebe der Lamina propria eingebettet sind. Eine geringe Zunahme der Schleimhautdicke läßt sich in 40 (34%) histologischen Präparaten beobachten. Wiederum stellt die Ausbildung von Drüsen die wesentliche Ursache der Hyperplasie dar. Die geringfügige Vermehrung kollagener Fasern scheint in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung zu sein. 41 (34%) Organproben besitzen eine Mukosa mit normaler Breite.

d) Bei der überwiegenden Mehrzahl aller Gewebeproben (in 93 Fällen = 78%) wird eine normale Höhe der Epithelzellen registriert. Dies trifft für gallenblasentypisches und metaplastisch verändertes Gewebe gleichermaßen zu. In 26 Fällen (22%), in denen "magenoberflächentypisches" Epi-

thel mit starker Schleimbildung vorherrscht, scheint die Höhe des Epithels vergrößert. Abgeflachte, kubische Deckzellen, ein Kennzeichen der "Cholecystitis chronica atrophicans", werden in Gewebeproben mit hochgradigen, metaplastischen Umwandlungsprozessen überhaupt nicht beobachtet. In diesen Organproben ist allerdings das Epithel durch die Entzündung stellenweise stark zerstört.

e) Die Schleimhaut ist bei 87 (73%) Gewebeproben in zahlreiche, schmale Falten gelegt, so wie es dem Normalbefund entspricht. Verbreiterte und stark abgeflachte Falten entstehen dort, wo dicht unter dem Epithel gelegene, verästelte Drüsen die Reliefbildung aus mechanischen Gründen verhindern. Dies trifft für 28 Fälle (24%) zu. Sehr dicht gestellte Falten, die weit in das Organlumen hineinragen, sich verzweigen und so ein engmaschiges Netzwerk bilden, können in 4 histologischen Präparaten an einigen Stellen beobachtet werden. Die hohen Schleimhautfalten werden stets von normalem gallenblasentypischem Epithel gebildet. Metaplastische Veränderungen finden sich bei diesen Fällen nur in Epithelabschnitten mit unauffälliger Faltenbildung.

f) Ausbuchtungen der Mukosa in tiefer gelegene Wandabschnitte, die sogenannten Rokitansky-Aschoff-Sinus, sind in 93 (78%) der untersuchten Organe vorhanden (siehe Abbildung 11, Seite 36). Länge, Durchmesser und Form der Schleimhautausbuchtungen unterliegen erheblichen Schwankungen. Das typische histologische Bild eines Rokitansky-Aschoff-Sinus ist ein länglicher, in Falten angeordneter Epithelschlauch mit einem schmalen, gezackten Lumen. Es werden aber auch rundliche oder unregelmäßige Formen beobachtet. Gelegentlich ist eingedickte bräunlich gefärbte Galleflüssigkeit im Lumen sichtbar.

In 49 (53%) der Gewebeproben (n = 93), in denen Rokitansky-Aschoff-Sinus auftreten, reichen diese bis zur Tunica muscularis. Eine Ausdehnung der epithelialen Ausbuchtungen bis in die Tunica subserosa ist in 44 Fällen (47%) zu sehen.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, war die Anzahl der Rokitansky-Aschoff-Sinus in den meisten Gewebsproben relativ niedrig:

Anzahl von Rokitansky-Aschoff Sinus in der metaplastisch ver- änderten Gallenblasenwand	n	%
bis zu 5 Rokitansky-Aschoff- Sinus je Gewebsprobe	52	56
5 bis 15 Rokitansky-Aschoff- Sinus je Gewebsprobe	25	27
mehr als 15 Rokitansky-Aschoff- Sinus je Gewebsprobe	16	17
Gesamt:	93	100

TABELLE 3: Anzahl von Rokitansky-Aschoff-Sinus in der metaplastisch veränderten Gallenblasenwand

Normalerweise handelt es sich bei den Rokitansky-Aschoff-Sinus um Ausbuchtungen von gallenblasentypischer Schleimhaut. Bei 28 (30%) der Gewebsproben finden sich jedoch auch in den Mukosaausbuchtungen metaplastisch umgewandelte Schleimhautbereiche, meist vom Typ des "magenoberflächentypischen" Epithels. Außerdem treten Krypten auf, die sich in der Tiefe drüsenartig umwandeln, sowie kleine, mukoide Drüsen, Becherzellen und Panethsche Körnerzellen (siehe Abbildungen 12 und 13).

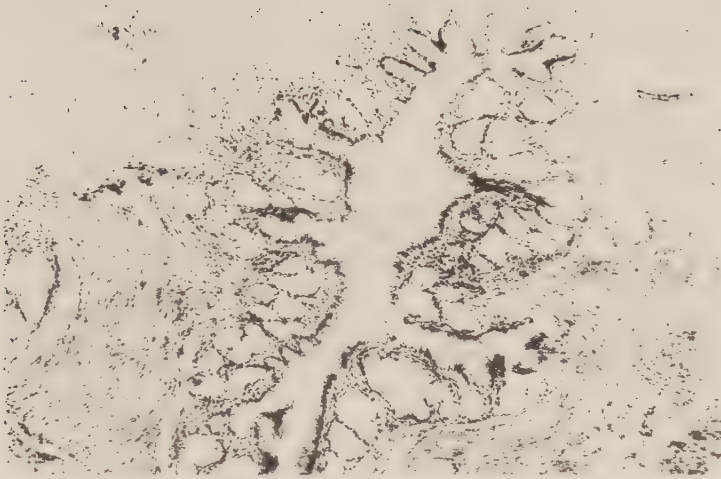


ABBILDUNG 12: metaplastisch veränderter Rokitansky-
 Aschoff-Sinus in der Gallenblasenwand
 subepithelial gelegene pseudopylorische
 Drüsen

 (Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung
 140fach)

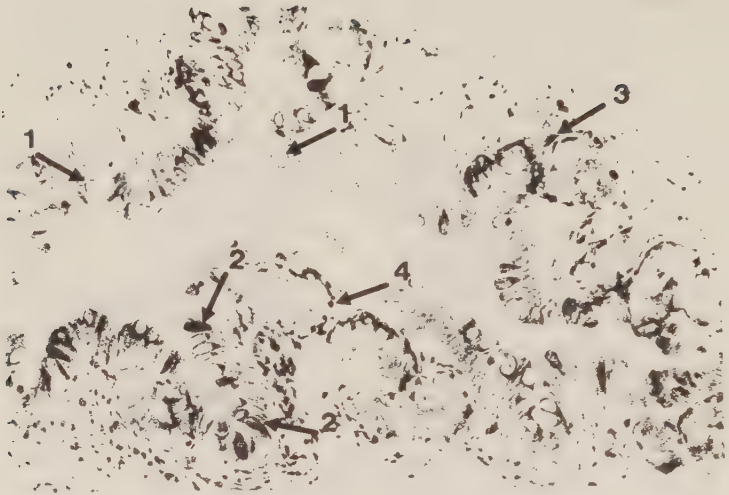


ABBILDUNG 13: metaplastisch veränderter Rokitansky-Aschoff-Sinus der Gallenblasenwand

im Sinusepithel Becherzellen (1) und Panethsche Körnerzellen (2); Epithelkrypten mit beginnender drüsiger Proliferation (3); subepithelial gelegene pseudopylorische Drüsen (4);

(Methode: Indirekte Immun-Peroxidase-Methode für Lysozym
AEC-gefärbt, Vergrößerung 360fach)

Diese Metaplasien scheinen sich unabhängig von der Art und Intensität der Umwandlungsprozesse in der übrigen Mukosa entwickelt zu haben. Bei 65 Gewebeproben (70%, n = 93) ist die Schleimhaut der Rokitansky-Aschoff-Sinus frei von metaplastischen Prozessen.

Stets ist die Ausbildung von Rokitansky-Aschoff-Sinus von einer mehr oder minder starken, entzündlichen Zellreaktion begleitet. Die vorwiegend aus Plasmazellen und Lymphozyten bestehenden Infiltrate durchsetzen diffus das an die Rokitansky-Aschoff-Sinus angrenzende Gewebe, also die Lamina propria oder die Tunica muscularis (siehe Abbildung 12, Seite 47). In wenigen Fällen bilden die Entzündungszellen gut abgegrenzte Herde.

Es lassen sich keine regelhaften Beziehungen zwischen dem Grad der entzündlichen Reaktion und der Anzahl, Lokalisation und metaplastischen Umwandlung von Rokitansky-Aschoff-Sinus herstellen.

g) Als Cholesteatose der Gallenblasenschleimhaut bezeichnet man die herdförmige Ansammlung cholesterinspeichernder Makrophagen in der Lamina subepithelialis (Eder, 1977).

In dem hier untersuchten Material (n = 119) wird der Befund der "Stippchengallenblase" 19mal (16%) gestellt: Nur in einem Fall ist die Cholesteatose stark ausgeprägt. Bei den übrigen 18 positiven Organproben bleiben die Fettspeicherungen auf kleine Epithelabschnitte begrenzt.

Metaplastische Veränderungen und Cholesteatose scheinen sich völlig unabhängig voneinander entwickelt zu haben.

2. Ortsfremde Zellelemente in der Gallenblasenschleimhaut

Auch außerhalb der Schleimhautbereiche, in denen eine vollständige metaplastische Umwandlung des Gewebes vorliegt, werden einzelne Zellelemente beobachtet, die normalerweise nicht oder nur sehr selten in der Gallenblasenmukosa auftreten. Diese "ortsfremden" Zelltypen sind: Becherzellen, enterochromaffine Zellen und Panethsche Körnerzellen.

- a) Bei der Untersuchung von Becherzellen interessieren ihre Anzahl, Größe, Lokalisation, Ausdehnung der betroffenen Epithelabschnitte und das färberische Verhalten der produzierten Schleimsubstanzen.

Von sämtlichen Fällen, die untersucht werden ($n = 119$), enthalten 106 (89%) Gewebeproben Becherzellen. Die Anzahl "unizellulärer Drüsen", die jeweils in den Organproben registriert wird, unterliegt erheblichen Schwankungen: während in mehr als einem Drittel aller Organproben weniger als 20 Becherzellen festgestellt werden, beträgt die Zellzahl in einigen Fällen über 200.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über den Gehalt an Becherzellen in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut:

Anzahl an Becherzellen in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut	n	%
weniger als 20 Becherzellen je Gewebprobe	40	38
20 - 50 Becherzellen je Gewebprobe	34	32
mehr als 50 Becherzellen je Gewebprobe	32	30
Gesamt:	106	100

TABELLE 4: Anzahl an Becherzellen in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut

Am weitaus häufigsten (85 Präparate = 80%, n = 106) handelt es sich um große, schleimreiche Becherzellen. Die tropfenförmigen Schleinsubstanzen füllen den Zelleib völlig aus. Kleine, in sekretorischer Ruhephase befindliche Becherzellen überwiegen dagegen nur in 4 Gewebeproben. Das Zytoplasma schmaler Becherzellen erscheint in der Azanfärbung deutlich dunkler und stärker granuliert als das der großen, hellen Zellen (siehe Abbildung 14).



ABBILDUNG 14: Becherzellen in normaler Gallenblasenschleimhaut (3) und in "magenoberflächentypischem" Epithel (1)

schmale, in sekretorischer Ruhephase befindliche Becherzellen mit dunklem Zytoplasma (1); schleimreiche ausgereifte Becherzellen mit hellem Zytoplasma (2)

(Färbung: Azan, Vergrößerung 180fach)

Es zeigt sich, daß das oberflächliche, dem Organlumen zugewandte Epithel für 98 (93%) der 106 positiven Fälle die bevorzugte Lokalisation der Becherzellen darstellt. Dabei handelt es sich meistens um intestinal differenzierte Schleimhaut (siehe Abbildung 15) oder um Mukosa, die Zeichen einer verstärkten Proliferation aufweist: typisch für diese Schleimhautabschnitte sind höhenverminderte Epithelzellen, deren

große Kerne oft mehrreihig übereinander liegen.
Das Zytoplasma ist schleimarm und erscheint in der HE-Über-
sichtsfärbung eosinophil (siehe Abbildung 16).



ABBILDUNG 15: Becherzellen in einem intestinal differen-
zierten Schleimhautabschnitt der Gallenblase
Epithelzellen (siehe Pfeil) ansonsten
schleimarm

(Färbung: Azan; Vergrößerung: 360fach)



ABBILDUNG 16: Becherzellen (1) in einem Schleimhautabschnitt mit verstärkter Proliferation
die Kerne (2) der proliferierenden Epithelzellen liegen mehrreihig übereinander; schleimarmes, eosinophiles Zytoplasma (3); abrupter Übergang (4) zum normalen, gallenblasentypischen Epithel
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 360fach)

Gelegentlich sind jedoch auch in "magenoberflächentypischem" oder normalem gallenblasentypischem Epithel Becherzellen zu finden (siehe Abbildung 14).

Insgesamt enthielten 32 (30%) Gewebeproben Becherzellen im Epithel pseudopylorischer Drüsen, wobei diese in 8 Fällen ausschließlich im Drüsengewebe zu finden sind, während sie sonst in Drüsen- und Oberflächenepithel gleichermaßen auftreten (siehe Abbildung 17).

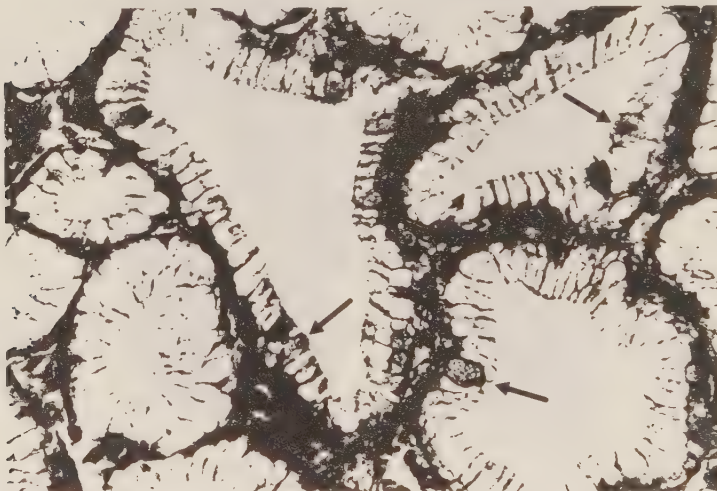


ABBILDUNG 17: Becherzellen (siehe Pfeile) in pseudopylorischen Drüsen
(Färbung: Azan; Vergrößerung 360fach)

Es fällt auf, daß bei 97 (92%) Organproben die Schleimhaut-einsenkungen frei von Becherzellen sind. Nur in 9 Fällen, die alle zahlreiche Becherzellen im Oberflächenepithel aufweisen, liegen diese auch vereinzelt in Mukosaeinsenkungen.

Außerdem wird die Ausdehnung der Schleimhautabschnitte registriert, in denen Becherzellen auftreten. Liegen diese, wie bei 26 Gewebeproben (24%), über das gesamte Epithel verteilt, so betrifft dies normale, gallenblasentypische und "stärker proliferierende" Mukosabereiche ebenso häufig wie metaplastisch umgewandelte Schleimhaut oder angrenzendes, normales Gallenblasengewebe. Einige Male besteht jedoch keine räumliche Beziehung zwischen den becherzellreichen Schleimhautabschnitten und metaplastisch veränderten Gebieten. In 21 histologischen Präparaten (20%) werden Becherzellen nur in einem einzigen Epithelabschnitt beobachtet. Wiederum ist der entsprechende Schleimhautbereich oft metaplastisch umgebildet, was allerdings nicht in jedem Fall zutrifft.

Mit Hilfe der "Alcianblau-PAS-Reaktion bei pH 2,5" soll untersucht werden, ob die Becherzellen überwiegend "saure" (blau gefärbte), "neutrale" (rot gefärbte) oder "gemischte" (violett gefärbte) Schleimhautsubstanzen produzieren und abgeben.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, bilden stets einige Becherzellen "gemischte", andere Becherzellen "neutrale" Mukopolysaccharide innerhalb der gleichen Organprobe. Die Zellzahl mit "gemischten" Muzinen ist dabei deutlich vorherrschend. Nur in einem einzigen Präparat werden diese Becherzellen vermißt und ausschließlich "neutraler" Schleim festgestellt.

Der Reifezustand und damit die Größe der Becherzellen ist offensichtlich für die Bildung "gemischter" Schleimsubstanzen ohne Bedeutung, während die Produktion "neutraler" Muzine damit in Zusammenhang zu stehen scheint: große Becherzellen enthalten häufiger "neutrale", kleine Becherzellen eher "gemischte" Mukopolysaccharide.

Gelegentlich werden Becherzellen beobachtet, bei denen der untere Zellpol "gemischten", der apikale Zellbereich "neutralen" Schleim enthält. Außerdem zeigt sich, daß es keine Becherzellen gibt, die ausschließlich "saure" Mukopolysaccharide bilden.

Die "High-iron-diamine-Alcianblau, pH = 2,5" - Methode dient zur Unterscheidung zwischen sauren, sulfatierten (grau-violett bis schwarz gefärbten) und sauren, nicht - sulfatierten (blau gefärbten) Schleimsubstanzen:

Wenn gemischte Muzine in Becherzellen vorhanden sind, so enthalten die sauren Mukopolysaccharide stets sulfatierte Gruppen.

Insgesamt stellt sich heraus, daß weder die Menge, noch die Zusammensetzung der Schleimsubstanzen, die von Becherzellen produziert werden, einen Einfluß auf die sekretorische Aktivität angrenzender Epithelabschnitte besitzen. Dabei ist es

gleichgültig, ob es sich um gallenblasentypisches oder metaplastisch verändertes Gewebe handelt.

- b) Enterochromaffine Zellen werden anhand der Versilberungsmethoden nach Grimelius (Argyrophilie) und Masson-Hamperl (Argentaffinität) dargestellt. Häufigkeit und Lokalisation der argyrophilen und argentaffinen Zellen werden untersucht und miteinander verglichen. Außerdem erfolgt die Beschreibung der "Cholecystitis argyrophilica" und ihre Abgrenzung von der "Cholecystitis glandularis proliferans".

In 107 (90%) der 119 untersuchten Gewebsproben sind enterochromaffine Zellen vorhanden:

Argyrophilie wird in allen positiven Fällen (107 = 90%) beobachtet, während Argentaffinität nur in 88 Gewebsproben (74%) besteht.

Was die jeweils in einer Organprobe ermittelte Anzahl "basalgekörnter" Zellen betrifft, treten argyrophile und argentaffine Zellen im Verhältnis 3 : 1 auf.

Tabelle 5 zeigt eine vergleichende Übersicht über den Gehalt enterochromaffiner Zellen in der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut:

Anzahl argenaffiner Zellen pro Gewebsentnahme				Anzahl argyrophiler Zellen pro Gewebsprobe			
		n	%			n	%
x	weniger als 10 Zellen/Schnitt	52	59	x	weniger als 20 Zellen/Schnitt	51	48
xx	10-20 Zellen/ Schnitt	24	27	xx	20-50 Zellen/ Schnitt	38	33
xxx	mehr als 20 Zellen/Schnitt	12	14	xxx	mehr als 50 Zellen/Schnitt	20	19
Gesamt:		88	100			107	100

TABELLE 5: Vergleichende Übersicht über den Gehalt enterochromaffiner Zellen in der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut

In einigen Fällen werden mehr als 200 argyrophile Zellen in einer Gewebprobe registriert.

Bezüglich der Lokalisation "basalgekörnter" Zellen im Epithelgewebe zeigt sich, daß die Verteilung argyrophiler und argentaffiner Zellen im Verhältnis gleich ist. Lediglich in pseudopylorischen Drüsen besteht, auch relativ gesehen, eine stärkere Argyrophilie.

Es fällt auf, daß enterochromaffine Zellen, die im normalen Gallenblasenepithel nur selten zu finden sind, in stärker proliferierenden Schleimhautbereichen gehäuft auftreten.

Die Ergebnisse zur Lokalisation enterochromaffiner Zellen in der Gallenblase werden jeweils auf die Gesamtzahl der positiven Fälle bezogen, also auf n = 88 bei Argentaffinität.

Folgende Übersicht zeigt die Resultate in der Gegenüberstellung:

	Argyrophilie n=107 (100%)	Argentaffinität n=88 (100 %)
normales Gallenblasenepithel	23 (21%)	13 (15%)
stärker proliferierendes Epithel	52 (49%)	42 (48%)
"magenoberflächentypisches" Epithel	31 (29%)	25 (28%)
intestinale Metaplasie	45 (42%)	40 (46%)
pseudopylorische Drüsen	93 (87%)	62 (71%)

TABELLE 6: Lokalisation argyrophiler und argentaffiner Zellen bei chronischer Cholecystitis mit metaplastischen Veränderungen

In der Umgebung von Becherzellen, in stärker proliferierendem Gallenblasenepithel und bei pseudopylorischen Drüsen liegen häufig viele enterochromaffine Zellen in Gruppen nebeneinander, während sie in gallenblasentypischem und "magenoberflächentypischem" Epithel meist nur vereinzelt auftreten.

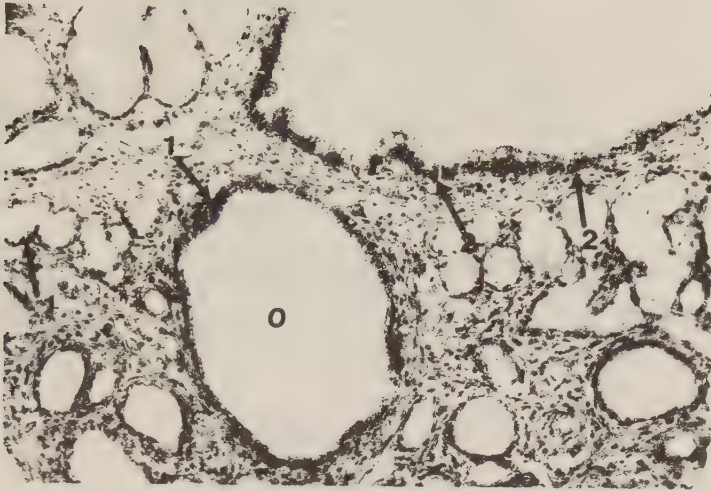


ABBILDUNG 18: argentaaffine Zellen (schwarz, siehe Pfeile), in pseudopylorischen Drüsen (1) und "magenoberflächentypischem" Epithel (2), zentral gelegene Drüse zystisch erweitert (0)
(Färbung; Versilberung nach Masson-Hamperl, Vergrößerung: 140fach)

Eine auffallende Vermehrung pseudopylorischer Drüsen und argyrophiler Zellelemente, die sogenannte "Cholecystitis argyrophilica", wurde in 9 Fällen beobachtet. Die antrumtypischen Drüsen liegen meist sehr dicht in Gruppen zusammen. Die zwischen den betroffenen Schleimhautabschnitten liegende Mukosa ist entweder unauffällig oder im Sinn einer "magenoberflächentypischen" oder intestinalen Metaplasie verändert. Das gehäufte Auftreten argyrophiler Zellen ist nicht in allen, an Drüsen reichen Schleimhautarealen der entsprechenden Gewebprobe zu finden. Oft beschränkt es sich auf wenige Gebiete. Lediglich in drei histologischen Präparaten wird gleichzeitig auch eine starke Zunahme argentaaffiner Zellen bemerkt, während diese in sechs Fällen mäßig oder gering ausgeprägt ist.

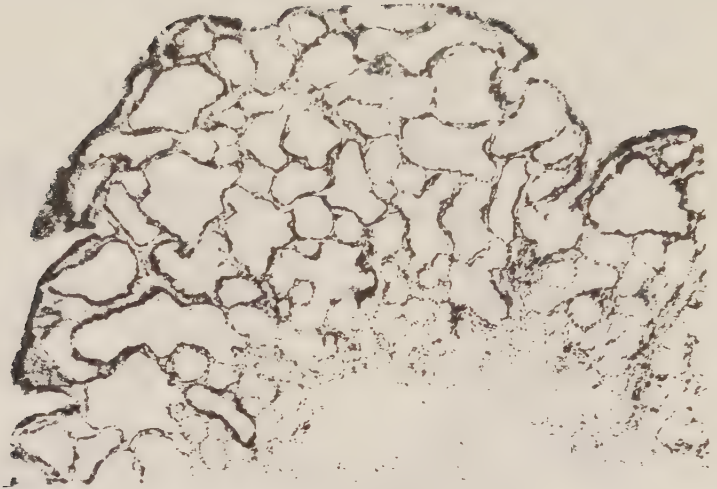


ABBILDUNG 19: "Cholecystitis argyrophilica"

zahlreiche in der Lamina subepithelialis gelegene pseudopylorische Drüsen

(Färbung: Hämatoxylin - Eosin, Vergrößerung 140fach)

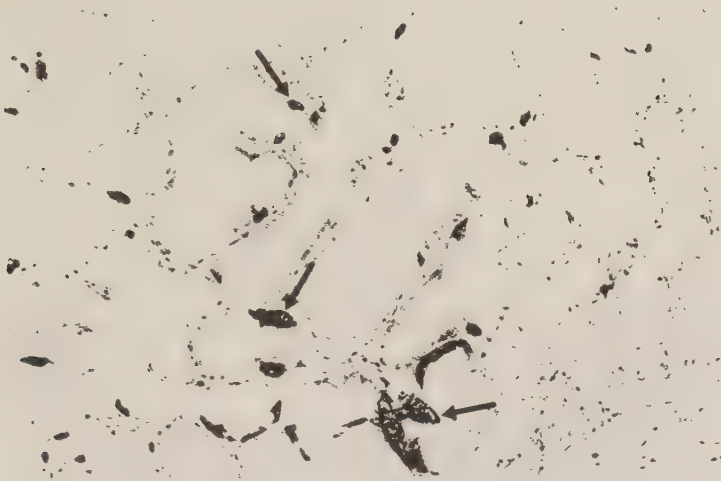


ABBILDUNG 20: "Cholecystitis argyrophilica" (gleiche Gewebsprobe wie Abbildung 18)

zahlreiche in pseudopylorischen Drüsen gelegene argyrophile Zellen (schwarz, siehe Pfeil)

(Färbung: Versilberung nach Grimelius, Vergrößerung 360fach)

Die Anwendung von Versilberungsmethoden zeigt außerdem, daß die umschriebene Bildung zahlreicher Drüsen nicht unbedingt mit einer Häufung enterochromaffiner Zellen einhergehen muß. Das histologische Bild der "Cholecystitis glandularis proliferans cystica" ist ebenfalls durch viele, teils zystisch erweiterte Drüsen und Krypten gekennzeichnet. Enterochromaffine Zellen treten hierbei aber nur vereinzelt auf. In 10 Gewebsproben wird eine "Cholecystitis glandularis proliferans cystica" festgestellt.

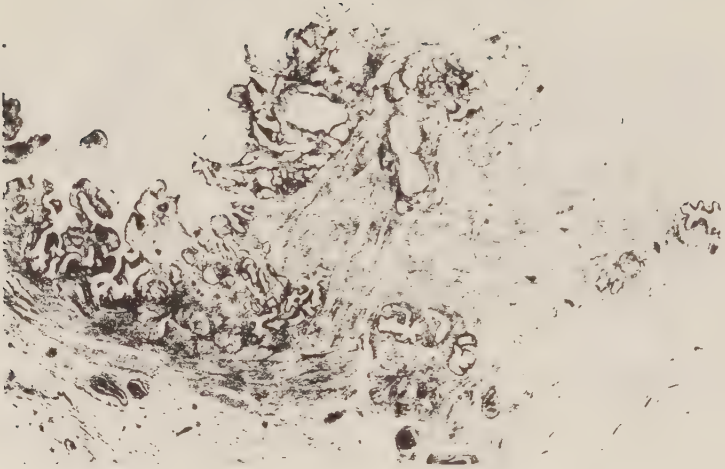


ABBILDUNG 21: "Cholecystitis glandularis proliferans cystica"

zahlreiche, zum Teil zystisch erweiterte Drüsen; Hypertrophie der Tunica fibromuscularis;

(Färbung: Hämatoxylin - Eosin, Vergrößerung 360fach)



ABBILDUNG 22: "Cholecystitis glandularis proliferans cystica"

zahlreiche, zum Teil zystisch erweiterte Drüsen, einige antrumtypische Drüsen mit vorwiegend neutralen Mukopolysacchariden (rot)

(Färbung: Alcianblau-PAS bei pH=2,5, Vergrößerung 360fach)

c) der Nachweis Panethscher Körnerzellen erfolgt mit der indirekten Immunperoxidase-Methode. Als Gewebsantigen wird dabei Lysozym dargestellt, das reichlich in den Granula oxyphiler Körnerzellen gespeichert wird.

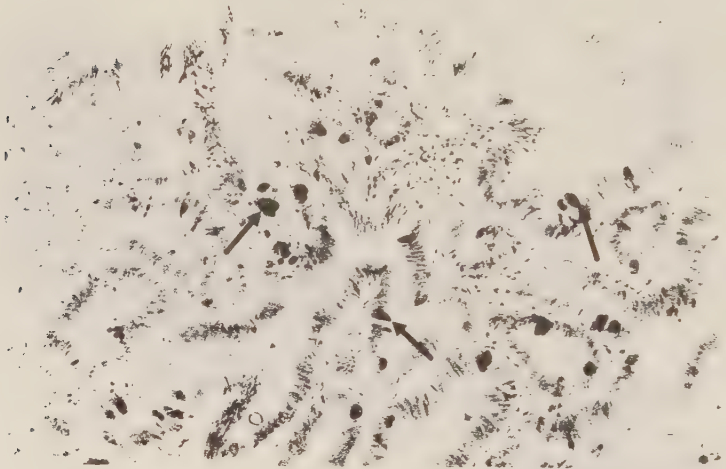


ABBILDUNG 23: Panethsche Körnerzellen (siehe Pfeil) in der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut; normales gallenblasentypisches Epithel lysozymnegativ;

(Methode: indirekte Immunperoxidase-Methode zur Darstellung von Lysozym, Vergrößerung 360fach)

Wiederum interessieren Häufigkeit und Anzahl, mit der Panethsche Körnerzellen auftreten, sowie ihre Lokalisation im Gewebe.

Insgesamt werden in 58 (49%) der 119 untersuchten Organproben oxyphile Körnerzellen festgestellt.

Der Gehalt an Panethschen Körnerzellen ist in der Mehrzahl der Fälle gering- bis mittelgradig. Lediglich in fünf Fällen werden mehr als 50 und zweimal mehr als 100 oxyphile Körnerzellen festgestellt. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Häufigkeit, mit der Panethsche Körnerzellen in der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut auftreten:

Anzahl Panethscher Körnerzellen/Schnitt (PKS/S)	n	%
x weniger als 10 PKS/S	21	36
xx 10 - 30 PKS/S	26	45
xxx mehr als 30 PKS/S	11	19
Gesamt:	58	100

TABELLE 7: Häufigkeit des Auftretens Panethscher Körnerzellen in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut

Charakteristischerweise sind Körnerzellen in der Schleimhaut des Dünndarms am Fundus von Krypten lokalisiert. In der Untersuchung zeigt sich hingegen, daß Panethsche Körnerzellen, wenn sie als ortsfremde Zellelemente im Gallenblasenepithel auftreten, nur selten in Epitheleinsenkungen zu finden sind. In diesen wenigen Fällen stellen die Täler der Schleimhautfalten aber nie ihre einzige Lokalisation dar. Am häufigsten (25 Fälle = 43%, n = 58) liegen Panethsche Körnerzellen sowohl in Schleimhautdrüsen, als auch in oberflächlichen, dem Organlumen zugewandten Epithelabschnitten innerhalb der gleichen Gewebprobe. Ausschließlich in Oberflächenepithel sind sie in 21 Fällen (36%) zu finden. Dabei handelt es sich meist um Gallenblasenschleimhaut, die Zeichen einer intestinalen Umwandlung oder einer erhöhten Proliferation aufweist. Gelegentlich sind Panethsche Körnerzellen jedoch auch zwischen normale gallenblasentypische oder "magenoberflächentypische" Deckzellen eingestreut. In 12 Organproben erweisen sich Schleimhautdrüsen als einzige Lokalisation oxyphiler Körnerzellen. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Lokalisation Panethscher Körnerzellen im Gewebe:

Lokalisation Panethscher Körnerzellen in Gewebeproben mit metaplastisch ver- änderter Gallenblasenschleimhaut	n	%
Schleimhautdrüsen	12	21
Epitheloberfläche, einschließlich Schleim- hauteinsenkungen	21	36
Schleimhauteinsenkungen	0	0
Oberflächenepithel und Schleimhautdrüsen	25	43
Gesamt:	58	100

TABELLE 8: Lokalisation Panethscher Körnerzellen in Gewebeproben mit metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut

Ebenso wie für Becherzellen und enterochromaffiner Zellen stellt sich auch für Panethsche Körnerzellen heraus, daß ihre Lokalisation keineswegs auf metaplastisch veränderte Gewebsabschnitte beschränkt bleibt.

Alle "ortsfremden" Zellelemente treten auch in normalem und in stärker proliferierendem Gallenblasenepithel auf. Allerdings sind Anzahl und Dichte der "ortsfremden" Zellen in metaplastisch umgewandelten Schleimhautabschnitten höher als in normalem Gallenblasengewebe.

3. Metaplastisch verändertes Gewebe der Gallenblasenschleimhaut

a) Allgemeine Beobachtungen zu dem metaplastischen Umbau von Gallenblasengewebe

- Ausdehnung der metaplastisch umgewandelten Mukosabereiche
- gleichzeitiges Auftreten verschiedener Metaplasieformen innerhalb der gleichen Gewebsprobe
- Lokalisation des Umwandlungsprozesses in der Schleimhaut

Was die Ausdehnung metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut angeht, so zeigt sich, daß in den meisten Fällen mehrere Abschnitte der Mukosa betroffen sind. Es finden sich in 58% (69, n = 119) der untersuchten Gewebeproben multiple, größere Bereiche, in denen umfangreiche Knäuel pseudopylorischer Drüsen, oder über längere Mukosaabschnitte schleimreiches "magenoberflächentypisches" Epithel oder becherzellreiches intestinales Epithel auftreten. Zwischen den metaplastisch umgewandelten Schleimhautabschnitten liegt jeweils gallenblasentypisches Epithel. Bei 21% der Organproben (25, n = 119) beschränken sich diese Umbauvorgänge auf mehrere kleine Mukosabereiche. Ein vollständiger Ersatz gallenblasentypischer Schleimhaut durch metaplastisch differenziertes Gewebe findet sich in ebenfalls 21% (25, n = 119). In dieser letztgenannten Gruppe fällt vor allem die starke Ausbildung pseudopylorischer Drüsen in der Lamina propria auf. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Ausdehnung metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut.

Ausdehnung metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut	n	%
Metaplasie umfaßt mehrere kleine Schleimhautbereiche	25	21
Metaplasie umfaßt mehrere große Schleimhautbereiche	25	21
Metaplasie umfaßt die gesamte Schleimhaut	69	58
Gesamt:	119	100

TABELLE 9: Ausdehnung metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut

Die meisten Gewebsproben besitzen mehrere Schleimhautbereiche mit jeweils unterschiedlich differenziertem metaplastischem Gewebe. Lediglich in 9 der 119 untersuchten Organproben findet sich ausschließlich eine Metaplasieform. In dieser Gruppe erfolgt die metaplastische Differenzierung der Schleimhaut fast ausnahmslos in Richtung einer antrumtypischen Mukosa.

Auch in den 110 Fällen (92%, n = 119), in denen verschiedene Schleimhauttypen gleichzeitig nebeneinander erscheinen, sind stets pseudopylorische Drüsen ausgebildet. Häufig ist dabei das über den Schleimhautdrüsen oder in ihrer Umgebung liegende Oberflächenepithel im Sinne eines "magenoberflächentypischen" Epithels umgewandelt. Ebenso häufig finden sich noch zusätzliche, meist kleinere Bereiche, in denen die Mukosa eine intestinale Differenzierung aufweist. Intestinale und antrumtypische Metaplasie treten hingegen nur selten zusammen in einer Gewebeprobe auf, in der kein "magenoberflächentypisches" Epithel zu finden ist.

Tabellen 10 und 11 geben einen Überblick über die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Formen von Metaplasien, einzeln oder miteinander kombiniert, in der Gallenblase vorkommen:

Auftreten von ausschließlich einer Metaplasieform	n
antrumtypische Metaplasie	8
"magenoberflächentypische" Metaplasie	1
intestinale Metaplasie	0
Gesamt:	9

TABELLE 10: Übersicht über Art und Häufigkeit der geweblichen Differenzierung beim Vorliegen von ausschließlich einer Metaplasieform in einer Gewebeprobe

Auftreten von verschiedenen Metaplasieformen:	n	%
antrumtypische und "magenoberflächen- typische" Metaplasie	51	46
antrumtypische und intestinale Metaplasie	5	5
antrumtypische "magenoberflächen- typische und intestinale Metaplasie	54	49
Gesamt:	110	100

TABELLE 11: Übersicht über Art und Häufigkeit, mit der verschiedene kombinierte Formen von Metaplasie innerhalb der gleichen Gewebsprobe auftraten

Bezüglich der Lokalisation metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut zeigt sich, daß in den meisten Fällen Umbauvorgänge in den Schleimhauteinsenkungen, den oberflächlichen, dem Organlumen zugewandten Epithelabschnitten und auch in der Lamina propria stattgefunden haben. Allerdings sind diese verschiedenen Mukosabereiche in unterschiedlich starkem Ausmaß durch metaplastisches Gewebe ersetzt:

Bei den meisten Gewebsproben sind jeweils nur vereinzelte Schleimhauteinsenkungen von den Umwandlungsvorgängen betroffen, während die übrigen Epitheleinsenkungen von normalen gallenblasentypischen Deckzellen ausgekleidet werden. Die Intensität, mit der metaplastische Umbauprozesse in den Tälern der Schleimhautfalten ausgeprägt sind, erweist sich in 57% der betreffenden Fälle als lediglich gering.

Betrachtet man die Lamina propria der Schleimhaut, in der gegebenenfalls vorhandene Drüsenschläuche zu finden sind, als eigene Lokalisation metaplastischer Gewebsschichtdifferenzierung, so erweist sich diese Gewebsschicht als der bevorzugte Ort für Umbauprozesse. Mit Ausnahme einer einzigen Organprobe, die ausschließlichen "magenoberflächentypisch" differenzierte Schleimhaut enthält, sind in allen übrigen Fällen (118, n = 119) schleimreiche, pseudopylorische Drüsen festzustellen. Ebenso wie für die absolute Häufigkeit, ergibt sich auch für das Ausmaß der metaplastischen Veränderungen, daß die Lamina propria stärker betroffen ist als Oberflächenepithel oder Schleimhauteinsenkungen. 77% (87, n = 118) der Gewebssproben mit subepithelial gelegenen Schleimdrüsen enthalten eine mittlere bis große Anzahl an antrumtypischen Drüsen.

Tabelle 12 zeigt eine vergleichende Übersicht über die Häufigkeit, mit der metaplastische Veränderungen in Oberflächenepithel, in Schleimhautdrüsen und in der Lamina propria lokalisiert sind:

Lokalisation metaplastischer Veränderungen	n	%	Gesamt
Epitheloberfläche	106	89	119
Schleimhauteinsenkungen	98	82	119
Lamina subepithelialis	118	99	119

TABELLE 12: Lokalisation metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut

Tabelle 13 zeigt eine vergleichende Übersicht über die Intensität, mit der metaplastische Veränderungen jeweils im Oberflächenepithel, in Schleimhauteinsenkungen und in der Lamina propria lokalisiert sind:

Ausprägungsgrad meta- plastischer Veränderungen im Oberflächenepithel			in Schleimhaut- einsenkungen		in der La- mina propria	
	n	%	n	%	n	%
geringgradig	60	57	88	90	34	29
mäßiggradig	26	24	10	10	50	42
hochgradig	20	19	0	0	34	29
Gesamt:	106	100	98	100	118	100

TABELLE 13: Intensität metaplastischer Veränderungen in Oberflächenepithel, Schleimhauteinsenkungen und Lamina propria

- b) Kommt es in der Gallenblase in Zusammenhang mit langdauernden Reizzuständen zu einem metaplastischen Umbau von Gallenblasenepithel, so stellt unter den möglichen Differenzierungsformen die antrumtypische Metaplasie den größten Anteil dar. Dies sowohl von der absoluten Häufigkeit her betrachtet, mit der pseudopylorische Drüsen im Vergleich zu anderen Metaplasieformen in der Vesica fellea auftreten, als auch gemessen an der Intensität, mit der Schleimdrüsen das Bild metaplastischen Umbaus jeweils prägen.

Demgegenüber ergibt sich für die Häufigkeit und Intensität intestinaler metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut ein gegensätzliches Bild. "Magenoberflächentypische" Umwandlungsprozesse sind bezüglich dieser Kriterien zwischen antrumtypischer und intestinaler Metaplasie einzuordnen.

Tabellen 14 und 15 zeigen eine vergleichende Übersicht über Häufigkeit, bzw. Intensität, mit der antrumtypische, "magenoberflächentypische" und intestinale metaplastische Veränderungen in der Mukosa der Gallenblase auftreten:

Häufigkeit, mit der die verschiedenen Formen von metaplastischen Umbaupro- zessen in der Gallenblasenschleim- haut auftreten			Gesamt	
	n	%	n	%
antrumtypische Metaplasie	118	99	119	100
"magenoberflächentypische" Metaplasie	106	90	119	100
intestinale Metaplasie	60	50	119	100

TABELLE 14: Häufigkeit, mit der die verschiedenen Formen von metaplastischen Umbauprozessen in der Gallenblasenschleimhaut auftreten

	antrumtypisch		"magenoberflächen- typisch"		intestinal	
	n	%	n	%	n	%
geringgradig	34	29	72	68	43	72
mäßiggradig	50	42	25	24	12	20
hochgradig	34	29	9	8	5	8
Gesamt:	118	100	106	100	60	100

TABELLE 15: Intensität, mit der die verschiedenen Formen von Metaplasie am Umbau der Gallenblasenschleimhaut beteiligt sind

Wie bereits aus Tabelle 14 ersichtlich wird, sind antrumtypische Schleimhautabschnitte die häufigste Form metaplastischer Gewebsdifferenzierung in der Gallenblasenmukosa.

Im Regelfall liegen die pseudopylorischen Drüsen als mehr oder minder große Drüsenknäuel in der Lamina propria der Gallenblasenschleimhaut. In 28 Organproben mit Rokitansky-Aschoff-Sinus (30, n = 93) finden sich auch in der unmittelbaren Umgebung der Sinus kleine metaplastische Drüsenschläuche. In diesen Fällen sind die Rokitansky-Aschoff-Sinus stets von "magenoberflächentypischem" oder intestinalem Epithel ausgekleidet. Eine weitere Lokalisation antrumtypischer Drüsen stellen Schleimhauteinsenkungen dar, die eine beginnende drüsige Proliferation zeigen. Normalerweise handelt es sich dabei um kleine, einzeln stehende Drüsenendstücke, die zwar in 82% (88, n= 119) der untersuchten Organproben zu finden sind, die aber den jeweiligen Grad des metaplastischen Umbaus nur geringfügig beeinflussen (siehe auch Abbildungen 12. und 13).

In der Untersuchung fällt außerdem eine Reihe von Drüsen auf, die relativ kleine Zellen, große Kerne und ein weites Drüsenlumen aufweisen. Diese Drüsen besitzen keine oder nur eine geringe Schleimproduktion. Nach Laitio (Laitio, 1980) sollen derart beschriebene Drüsen typischerweise im Halsbereich der Gallenblase auftreten. Sie werden als "halsmorphologische" Drüsen bezeichnet und jeweils im Vergleich zu den schleimreichen pseudopylorischen Drüsen dargestellt (siehe auch Abbildungen 7, 8 und 9). "Halsmorphologische" Drüsen treten zwar öfter in Gewebeproben auf, die einen hohen Anteil an antrumtypischen Drüsen besitzen, wie bei dem Bild der "Cholecystitis glandularis proliferans cystica" (siehe Abbildung 22), sie sind aber auch gelegentlich in Organproben mit wenigen, schleimreichen Drüsen, mit "magenoberflächentypischer" oder intestinaler Metaplasie zu finden. Insgesamt enthalten 38% (45, n = 119) der untersuchten Gewebeproben "halsmorphologische" Drüsen (siehe auch Abbildungen 7, 8 und 9).

Mit Hilfe der PAS-Reaktion läßt sich der unterschiedlich hohe Gehalt an Mukopolysacchariden deutlich zeigen:

Schleimhaltig sind neben den in der Lamina propria gelegenen pseudopylorischen Drüsen auch Drüsen, die in Schleimhauteinsenkungen mit beginnender drüsiger Proliferation entstanden sind, oder die im Rahmen einer metaplastischen Transformation von Rokitansky-Aschoff-Sinus ausgebildet werden. Die Mukossubstanzen dieser Drüsen reagieren in der PAS-Reaktion positiv und färben sich mittelgradig bis stark rot. "Halsmorphologische" Drüsen verhalten sich dagegen wie normales Gallenblasenepithel und bleiben PAS-negativ (siehe Abbildungen 8 und 9).

Die Darstellung von neutralen, sauren oder gemischten Substanzen in pseudopylorischen Drüsen erfolgt in der Alcianblau-PAS-Reaktion bei pH 2,5. Auffallenderweise gibt es in keinem Fall Drüsenepithelzellen, die ausschließlich saure Mukopolysaccharide produzieren. In drei Gewebsproben sind nur neutrale und in fünf Gewebsproben nur gemischte Muzine nachweisbar. Von diesen wenigen Ausnahmen abgesehen, finden sich in sämtlichen 118 Organproben mit pseudopylorischen Drüsen sowohl neutrale als auch gemischte Schleimsubstanzen. Im Durchschnitt überwiegt jedoch der Gehalt an gemischten Mukopolysacchariden, wie aus Tabelle 16 ersichtlich wird:

Gehalt an Mukopolysacchariden in pseudopylorischen Drüsen		gemischt		neutral	
		n	%	n	%
x	(geringgradig)	11	10	67	61
xx	(mittelgradig)	67	58	34	31
xxx	(hochgradig)	37	32	9	8
Gesamt:		115	100	110	100

TABELLE 16: Durchschnittlicher Gehalt an gemischten bzw. neutralen Mukopolysacchariden in pseudopylorischen Drüsen der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut



ABBILDUNG 24: antrumtypische Metaplasie
ausgedehnte Drüsenknäuel in der Lamina sub-
epithelialis (1); stellenweise "magenober-
flächentypisches" Epithel (2); großer Roki-
tansky-Aschoff-Sinus mit "magenoberflächen-
typischem" Epithel und Schleimhauteinsenkun-
gen mit beginnender drüsiger Prolifera-
tion (3)
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung;
60fach)

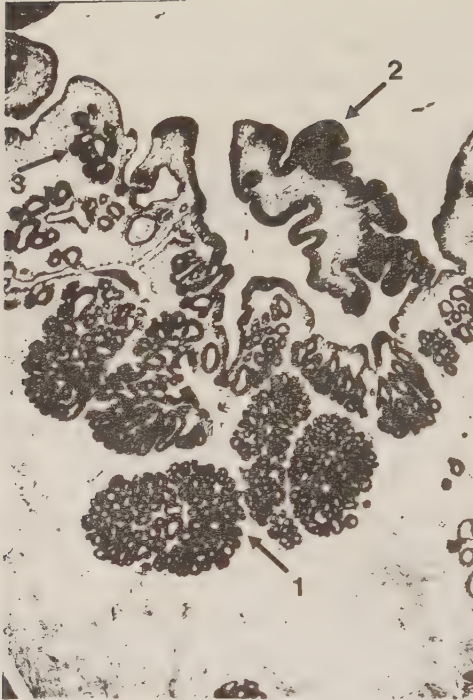


ABBILDUNG 25: antrumtypische Metaplasie (gleiche Gewebssprobe wie Abbildung 10)

pseudopylorische Drüsen enthalten überwiegend neutrale Schleimsubstanzen (1); am linken oberen Bildrand antrumtypische Drüsen mit gemischten Mukopolysacchariden (2); im "mageneroberflächentypischen" Epithel vorwiegend neutrale Muzine (3)

(Färbung: Alcianblau-PAS bei pH=2,5, Vergrößerung 60fach)

Es läßt sich keine regelhafte Beziehung zwischen der Art der produzierten Schleimsubstanzen und der Größe des betreffenden Drüsenbereichs herstellen. Ebenso wenig besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Metaplasie in der jeweiligen Gewebssprobe insgesamt und dem Säuregehalt ihrer Mukopolysaccharide.

In einigen Fällen finden sich auch innerhalb der gleichen Drüse neutrale und gemischte Muzine nebeneinander, während in anderen Fällen über weite Schleimhautbereiche hin ausschließlich die gleiche Sorte von Mukopolysacchariden festzustellen ist. Bei 50 Gewebssproben (42%, n=118) mit pseudopylorischen Drüsen

Es fällt auf, daß die peripheren, dem Gallenblasenlumen zugewandten Drüsenanteile mehr neutrale Schleimssubstanzen enthalten, während die oberflächenzugewandten Drüsenabschnitte vorwiegend gemischte Muzine produzieren:

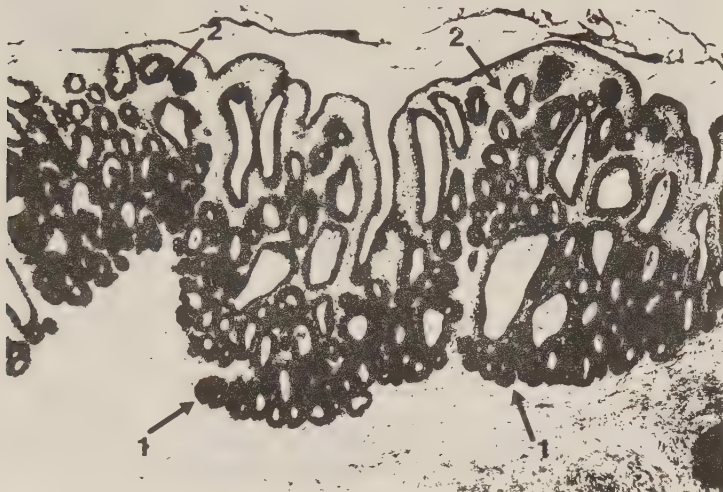


ABBILDUNG 26: antrumtypische Metaplasie
zahlreiche pseudopylorische Drüsen; in peripheren Drüsenabschnitten überwiegend neutrale Mukopolysaccharide (1); in lumennahen Bereichen vor allem gemischte Schleimssubstanzen (2)
(Färbung: Alcianblau-PAS bei pH=2,5, Vergrößerung 140fach)

Bei den pseudopylorischen Drüsen, die in der Umgebung metaplastisch veränderter Rokitansky-Aschoff-Sinus auftreten, ist der Anteil an gemischten Mukopolysacchariden im Verhältnis deutlich höher als der an neutralen Muzinen. Von diesen 28 betreffenden Organproben enthalten lediglich 5 Fälle neutrale Schleimssubstanzen. In den antrumtypischen Drüsen der übrigen 23 Gewebeproben wird ein geringer bis mittlerer Gehalt an gemischten Mukopolysacchariden festgestellt:

Auch bei den kleinen Schleimdrüsen, die Schleimhauteinsenkungen mit beginnender drüsiger Proliferation ausgebildet haben, überwiegt die Produktion gemischter Muzine bei weitem. Die Schleimmengen dieser Drüsen sind insgesamt sehr niedrig.

Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Mukopolysaccharide in den Tälern zwischen den Mukosafalten mit beginnender drüsiger Proliferation:

Zusammensetzung der Mukopolysaccharide in Krypten mit beginnender drüsiger Proliferation	neutral		gemischt	
	n	%	n	%
geringgradig	50	76	20	83
mittelgradig	16	24	4	17
hochgradig	0	0	0	0
Gesamt:	66	100	24	100

TABELLE 17: Zusammensetzung der Mukopolysaccharide in Krypten mit beginnender drüsiger Proliferation

Die Alcianblau-PAS Reaktion bei pH 2,5 fällt für die schleimarmen "halsmorphologischen" Drüsen negativ aus. Das Drüsenepithel zeigt das gleiche Färbeverhalten wie normales gallenblasentypisches Epithel, also ein zart rosafarbenes Zytoplasma und zart blaue Zellkerne.

Mit Hilfe der HID-Alcianblau-Methode bei pH 2,5 lassen sich bei den sauren Schleimsubstanzen saure sulfatisierte von sauren, nicht sulfatisierten Mukopolysacchariden unterscheiden.

Die Untersuchung ergibt, daß sämtliche pseudopylorischen Drüsen, die gemischte Schleimsubstanzen produzieren, auch sulfatierte Gruppen enthalten. Es finden sich keine schleimreichen Drüsen mit sauren, nicht sulfatierten Mukopolysacchariden. Dies gilt für antrumtypische Drüsen in der Lamina propria, in der Umgebung von metaplastisch veränderten Rokitansky-Aschoff-Sinus und die kleinen, am Fundus von proliferierenden Schleimhauteinsenkungen gelegenen Drüsen gleichermaßen.

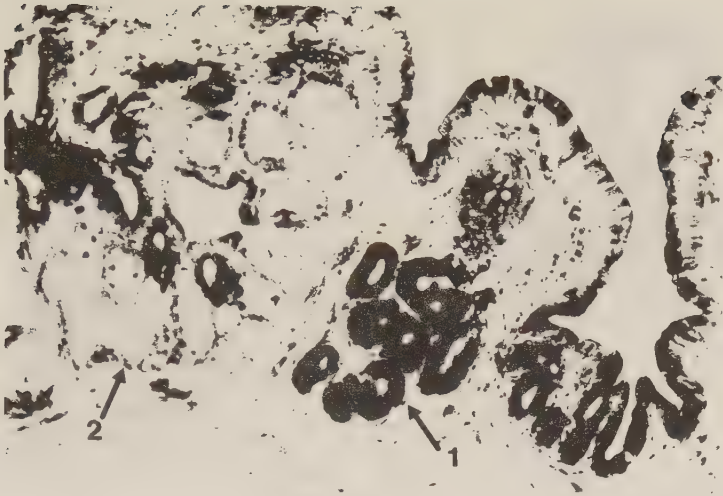


ABBILDUNG 27 : antrumtypische Metaplasie

Unterscheidung saurer, sulfatierter Mukopolysaccharide (schwarz, 1) von neutralen Mukopolysacchariden (hell, 2)

(Färbung: High-iron-Diamine-Alcianblau bei pH=2,5, Vergrößerung: 140fach)

Außerdem wird die Häufigkeit untersucht, mit der Becherzellen, enterochromaffine Zellen und Panethsche Körnerzellen in Schleimhautabschnitten mit antrumtypischer Metaplasie auftreten. Das auffälligste Ergebnis zeigt sich hierbei für enterochromaffine Zellen: sowohl argyrophile als auch argentaffine Zellelemente liegen bevorzugt in pseudopylorischen Drüsen. In "halsmorphologischen" Drüsen sind sie hingegen nur sehr selten zu finden.

Becherzellen werden dagegen nur in 30% (30, n=106) und Panethsche Körnerzellen in 21% (12, n=58) der positiven Gewebeproben in antrumtypischen Drüsen festgestellt. "Halsmorphologische" Drüsen enthalten weder Becherzellen noch oxyphile Körnerzellen.

Mit Hilfe der indirekten Immunperoxidase-Methode kann Lysozym sowohl in den pseudopylorischen Drüsen als auch in Schleimhaut-einsenkungen mit beginnender drüsiger Proliferation nachgewiesen werden. "Halsmorphologische" Drüsen erweisen sich dagegen als lysozymnegativ.

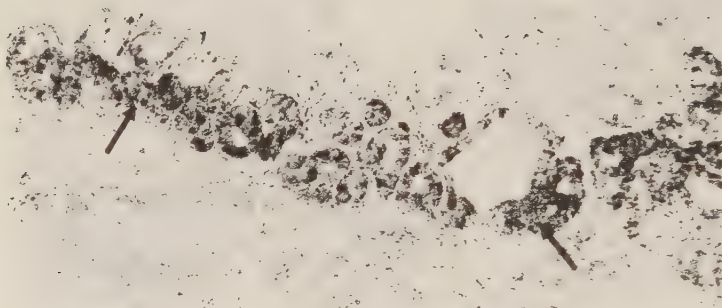


ABBILDUNG 28: antrumtypische Metaplasie

Nachweis von Lysozym in pseudopylorischen Drüsen (siehe Pfeil)

(Methode: indirekte Immunperoxidase-Methode zum Nachweis von Lysozym, Vergrößerung 60fach)

c) Im Rahmen metaplastischer Umbauvorgänge in der Gallenblasenschleimhaut erfolgt die Ausbildung "magenoberflächentypischen" Gewebes etwas weniger häufig als die Differenzierung antrumtypischer Mukosa. In 106 (89%) der untersuchten 119 Gewebeproben finden sich Epithelabschnitte mit großen, schleimreichen Deckzellen. Stets ist der Übergang von gallenblasentypischem zu "magenoberflächentypischem" Epithel abrupt.

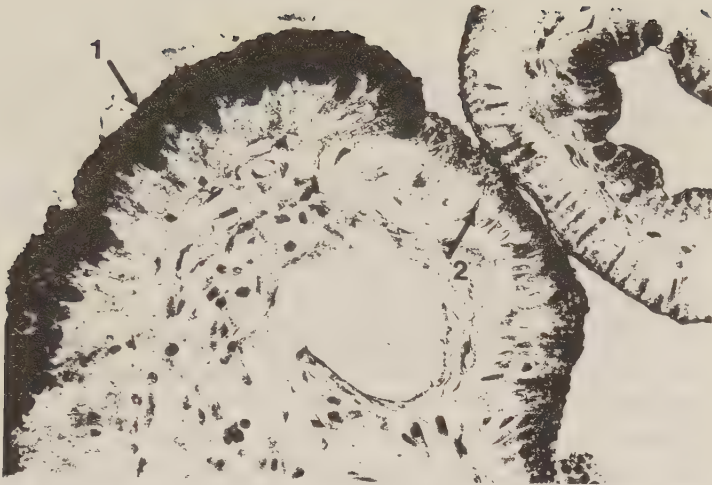


ABBILDUNG 29: "magenoberflächentypisches" Epithel
"magenoberflächentypisches" Epithel mit neutralen Schleimsubstanzen (1); abrupter Übergang zu normalem, gallenblasentypischem Epithel (2)

(Färbung: Alcianblau-PAS bei pH = 2,5,
Vergrößerung 360fach)

Die Entstehung "magenoberflächentypischen" Gewebes ist keineswegs auf Epithelabschnitte beschränkt, in deren subepithelialer Schicht antrumtypische Drüsen ausgebildet sind. Hochprismatische, schleimreiche Deckzellen finden sich allerdings häufiger in drüsenreichen Gewebsbezirken als in drüsenfreien Bezirken. Normalerweise ist das oberflächennahe, dem Organlumen zugewandte Gallenblasenepithel durch "magenoberflächentypische" Mukosa ersetzt, nicht aber Epithel, das die Schleimhautaussenkungen auskleidet. Lediglich in den Fällen, in denen sehr große Mukosaabschnitte metaplastisch umgewandelt sind, finden sich auch in Epitheleinsenkungen schleimreiche Deckzellen. Schleimhaut einsenkungen stellen aber nie die einzige Lokalisation "magenoberflächentypischer" Metaplasie dar.

In 28 Gewebeproben (30%, n = 98 Fälle, die Rokitansky-Aschoff-Sinus enthalten) haben auch in den Rokitansky-Aschoff-Sinus metaplastische Umwandlungsprozesse stattgefunden. Neben der Ausbildung pseudopylorischer Drüsen finden sich auch schleimreiche "magenoberflächentypische" Epithelzellen oder, in wenigen Fäl-

len, auch intestinale Zellen in den Sinus (siehe auch Abbildungen 1, 2., 10, 13)

In der Untersuchung fällt außerdem eine weitere Gruppe von Epithelzellen auf, die ebenfalls nicht dem typischen Bild von Gallenblasendeckzellen entsprechen:

Die Kerne dieser Zellpopulation liegen mehrreihig übereinander, die Zellen sind eher höhenvermindert, das Zytoplasma schleimarm und in der HE-Übersichtsfärbung eosinophil. Dieses Epithel wird im folgenden als "stärker proliferierendes Gallenblasenepithel" mit und ohne Atypien bezeichnet, und im Vergleich mit "magenoberflächentypischem" Epithel dargestellt.

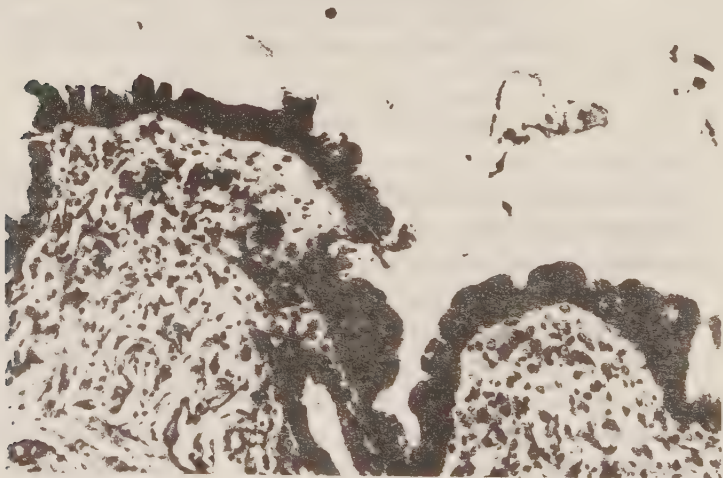


ABBILDUNG 30: "stärker proliferierendes Gallenblasenepithel" mit Atypien

mehrreihig übereinanderliegende Zellkerne,
höhenverminderte Epithelzellen; schleimar-
mes eosinophiles Zytoplasma

(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung:
140fach)

Wie die durchgeführte PAS-Reaktion zeigt, produzieren "magenoberflächentypische" Deckzellen, eine große Menge an Schleimsubstanzen, während sich das "stärker proliferierende Gallenblasenepithel" als schleimarm und damit in der PAS-Reaktion als negativ darstellt. Vergleicht man den Gehalt an Mukopolysacchariden, die von pseudopylorischen Drüsenepithelien, bzw. von "magenoberflächentypischen" Deckzellen hergestellt werden, so zeigt sich, daß in den Drüsen weniger Schleimsubstanzen gespeichert sind. Dies veranschaulicht Tabelle 18:

Gehalt an Mukopolysacchariden	pseudopylorische Drüsen		"magenoberflächentypisches" Epithel	
	n	%	n	%
x (geringgradig)	0	0	0	0
xx (mäßiggradig)	88	75	41	39
xxx (hochgradig)	30	25	65	61
Gesamt	118	100	106	100

TABELLE 18: Gehalt an Mukopolysacchariden in metaplastisch veränderter Gallenblasenschleimhaut

Die zur genaueren chemischen Charakterisierung an produzierten Mukopolysacchariden eingesetzte Alcianblau-PAS-Reaktion bei pH 2,5 ergibt, daß in keinem Fall rein saure Muzine in "magenoberflächentypischen" Epithelien nachweisbar sind. Wie sich zeigt, werden in den metaplastisch veränderten Epithelzellen häufiger gemischte als neutrale Schleimsubstanzen gebildet.

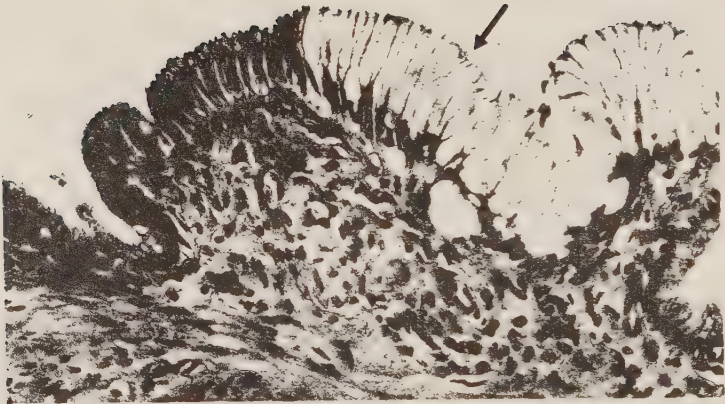


ABBILDUNG 31: "magenoberflächentypisches" Epithel
hochprismatische, schleimreiche Zylinder-
epithelzellen (siehe Pfeil)
(Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergröße-
rung 360fach)



ABBILDUNG 32: "magenoberflächentypisches" Epithel
(gleiche Gewebsprobe wie Abbildung 17)

hochprismatische Zylinderepithelzellen mit
gemischten Schleimsubstanzen (siehe Pfeil)

(Färbung: Alcianblau bei pH 2,5; Ver-
größerung 360fach)

In 60 Organproben (57%, n = 106) enthalten die schleimreichen Oberflächenzellen ausschließlich gemischte Muzine. Demgegenüber werden lediglich 8 Gewebeproben (77%, n=106) registriert, in denen die "magenoberflächentypischen" Deckzellen ausschließlich neutrale Schleimsubstanzen herstellen. In 38 Fällen (36%, n=106) finden sich innerhalb des gleichen histologischen Präparats in einigen metaplastisch veränderten Epithelabschnitten neutrale, in anderen Epithelabschnitten gemischte Mukopolysaccharide.

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Arten von Mukopolysacchariden von "magenoberflächentypischen" Epithelien in der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut auftreten:

Häufigkeit, mit der die verschiedenen Arten von Mukopolysacchariden in "magenoberflächentypischem" Epithel auftreten	n	%
saure Mukopolysaccharide	0	0
neutrale Mukopolysaccharide	8	7
gemischte Mukopolysaccharide	38	36
neutrale und gemischte Mukopolysaccharide	60	57
Gesamt	106	100

Tabelle 19: Häufigkeit, mit der die verschiedenen Arten von Mukopolysacchariden in "magenoberflächentypischem" Epithel auftreten

"Magenoberflächentypische" Epithelabschnitte, die gemischte Schleimsubstanzen enthalten, sind häufig ausgedehnter als die metaplastisch veränderten Schleimhautbereiche mit neutralen Mukopolysacchariden. Liegt das schleimbildende Epithel in einem drüsenreichen Gewebsabschnitt, so wird meist der gleiche Typ Schleimsubstanz in den Drüsen und Oberflächenepithelien produziert. Jedoch läßt sich auch aus diesem Gesichtspunkt angeht, keine regelhafte Beziehung feststellen.

Werden Rokitansky-Aschoff-Sinus von metaplastischem "magenoberflächentypischen" Epithel ausgekleidet, so ist der Gehalt an gemischten Muzinen deutlich höher als der an neutralen Schleimsubstanzen. Lediglich in 5 Fällen färben sich die Schleimvakuolen rot (neutral), während sie sich in den übrigen 23 Gewebeproben mit metaplastischen Rokitansky-Aschoff-Sinus violett (gemischt) darstellen. Das schleimarme, "stärker proliferierende Gallenblasenepithel" reagiert in der Alcianblau-PAS-Methode bei pH 2,5 negativ. ES verhält sich wie normale gallenblasentypische Deckzellen (siehe auch Abbildungen 1,2,10,13).

In der HID-Alcianblau-Reaktion bei pH 2,5 zeigt sich, daß sämtliche gemischte Mukopolysaccharide, die in "magenoberflächentypischen" Epithelien gebildet werden, sulfatierte saure Gruppen enthalten. Es finden sich keine sauren, nicht sulfatierten Muzine. "Stärker proliferierendes Gallenblasenepithel" und schleimreiche Deckzellen mit neutralen Muzinen reagieren dagegen negativ.

Außerdem wird die Häufigkeit untersucht, mit der Becherzellen, enterochromaffine Zellen und Panethsche Körnerzellen in "magenoberflächentypischen" Epithelien auftreten: bis auf wenige Ausnahmen, in denen vereinzelt Becherzellen zwischen schleimproduzierende metaplastische Deckzellen eingestreut liegen, ist "magenoberflächentypisches" Epithel frei von Becherzellen (siehe Abbildung 3).

In den 99 Gewebeproben (83, n = 119) in denen stellenweise ein "stärker proliferierendes Epithel" befundet wird, sind Becherzellen dagegen häufig zu finden. Ihre Anzahl ist allerdings stets gering.

Was das Auftreten von enterochromaffinen Zellen im Oberflächenepithel angeht, so ergibt sich, daß auch hier das "stärker proliferierende Epithel" deutlich ausgeprägter betroffen ist, als das "magenoberflächentypische". Dieses

Ergebnis veranschaulicht Tabelle 20:

Häufigkeit enterochromaffiner Zellen in metaplastisch verändertem Ober- flächenepithel der Gallenblase	argent- affin		argyro- phil	
	n	%	n	%
	n=88 100		n=107 100	
"magenoberflächentypisches" Epithel	25	28	31	29
"stärker proliferierendes Epithel"	42	48	52	48

TABELLE 20: Häufigkeit enterochromaffiner Zellen im metaplastisch veränderten Oberflächenepithel der Gallenblase

Die enterochromaffinen Zellen liegen im "stärker proliferierenden Epithel" oft in Gruppen nebeneinander, während sie zwischen schleimreichen Deckzellen nur vereinzelt eingestreut sind.

Ein ähnliches Ergebnis ist auch für die Verteilung von Panethschen Körnerzellen im Oberflächenepithel zu verzeichnen. Wiederum ist die Anzahl dieser Zellelemente in "stärker proliferierendem Epithel" höher als in "magenoberflächentypischem".

Lysozym kann in "magenoberflächentypischen", nicht aber in "stärker proliferierendem" Epithel nachgewiesen werden.

- d) Die charakteristischen Merkmale der vollständig entwickelten intestinalen Metaplasie sind Epithelzellen mit deutlichem Bürstensaum, reichlich Becherzellen, vereinzelt Panethsche Körnerzellen und enterochromaffine Zellen (Lai-tio, 1980). Es zeigt sich, daß diese vier Kriterien nur in den wenigsten Fällen gleichzeitig für den gleichen Epithelabschnitt erfüllt sind. Ein deutlich erkennbarer Bür-

stensaum, der in der Azanfärbung als orangerote Doppelmembran mit einer hellblauen, feinen senkrechten Streifung erscheint, findet sich nur in 14 (12%; n = 119) der 119 untersuchten Organproben (siehe Abbildungen 33, 34, 35). Der Bürstensaum ist stets in Gewebeproben vorhanden, die auch sonst Zeichen intestinalen Umbaus zeigen. Er bildet aber nicht nur den Abschluß intestinaler Epithelzellen, sondern ist ebenso häufig auf der Zellmembran gallenblasentypischer Deckzellen zu sehen.

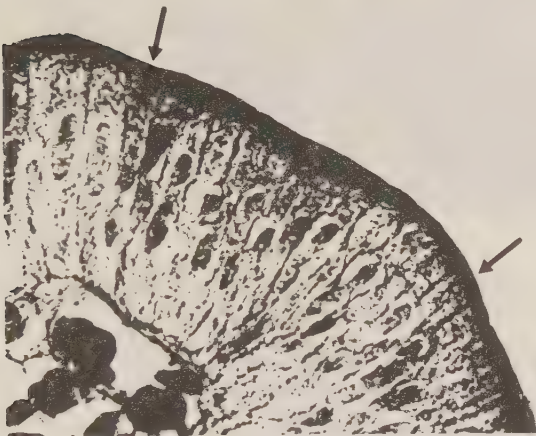


ABBILDUNG 33: intestinaler Bürstensaum
schleimarme Gallenblasenepithelzellen mit
breitem, doppelkonturiertem intestinalem
Bürstensaum (siehe Pfeil) bei chronischer
Cholecystitis
(Färbung: Azan; Vergrößerung: 140fach)

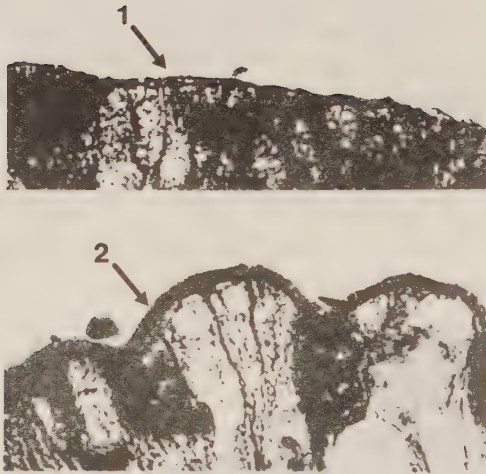


ABBILDUNG 34: Cuticularsaum und intestinaler Bürstensaum im Vergleich

schmaler Cuticularsaum (1) als apikaler Zellabschluß "magenoberflächentypischer" Epithelzellen bei chronischer Cholecystitis

breiter doppelkonturierter intestinaler Bürstensaum als apikaler Zellabschluß intestinal differenzierter Epithelzellen bei chronischer Cholecystitis

(Färbung: Azan; Vergrößerung: 1440fach)

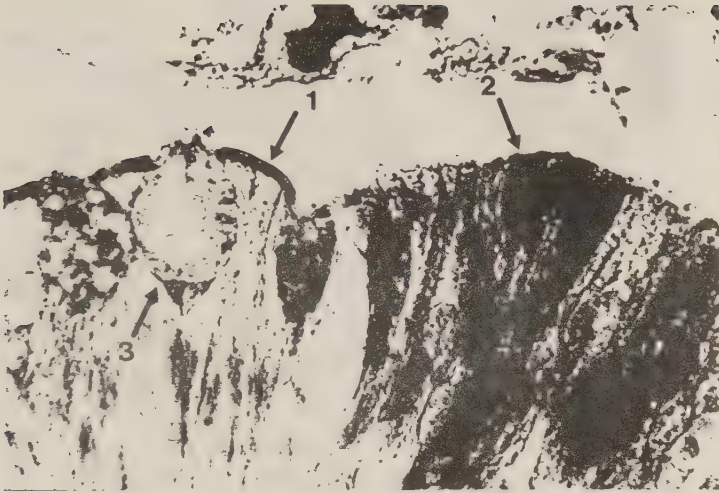


ABBILDUNG 35: Übergang intestinaler Bürstensaum zu Cuticularsaum

Gallenblasenschleimhaut mit intestinal differenziertem Epithelabschnitt; breiter, doppelkonturierter Bürstensaum (1) und schmaler, unregelmäßig konvex vorgewölbter Cuticularsaum (2); große ausgereifte Becherzellen (3); kleine, in sekretorischer Ruhepause befindliche Becherzellen (4).

(Färbung: Azan; Vergrößerung: 1440fach)

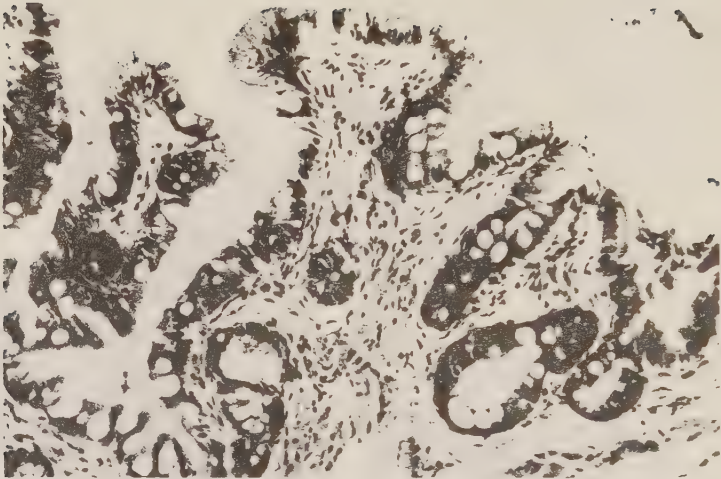


ABBILDUNG 36: intestinale Metaplasie
zahlreiche Becherzellen (siehe Pfeile)
(Färbung: Hämatoxylin, Vergrößerung 140fach)

Wegen der unterschiedlichen Lokalisation des Bürstensaumes wird er in dieser Untersuchung nicht als zwingendes Kriterium für einen intestinalen Umbau gefordert. Ausreichend für den Befund einer intestinalen Metaplasie sind eine starke Vermehrung von Becherzellen im Oberflächenepithel, die Ausbildung von enterochromaffinen Zellen und von einigen oxyphilen Körnerzellen in einem zusammenhängenden Epithelabschnitt. Stets sind in der Lamina propria schleimreiche Drüsen vorhanden.

Die intestinale Differenzierung von Gallenblasenschleimhaut findet sich in 60 (51%) der 119 untersuchten Gewebeproben, und stellt damit die seltenste Form metaplastischer Veränderungen dar. Die Ausdehnung der intestinalen Schleimhautabschnitte ist in der Mehrzahl der Fälle nur gering, wie aus Tabelle 21 ersichtlich wird:

Ausprägungsgrad intestinaler Metaplasie in der Gallenblasenschleimhaut	n	%
geringgradig	43	72
mäßiggradig	12	20
hochgradig	5	8

TABELLE 21: Ausprägungsgrad intestinaler Metaplasie in der Gallenblasenschleimhaut

Bei den 28 Gewebsproben (30%, n = 98), in denen Rokitansky-Aschoff-Sinus metaplastisch umgewandelt sind, finden sich in einigen kleinen Sinusepithelabschnitten oxyphile Körnerzellen oder wenige Becherzellen. Auf diese Veränderungen soll hier nicht eingegangen werden, da die wesentlich häufigere Ausbildung von "magenoberflächentypischem" Epithel oder von pseudopylorischen Drüsen in der Umgebung der Rokitansky-Aschoff-Sinus bereits dargestellt wurde (siehe auch Abbildungen 1, 2, 10, 13)

Der Übergang von gallenblasentypischer zu intestinaler Mukosa ist stets abrupt.



ABBILDUNG 37: "magenoberflächentypisches" Epithel (1)
normales Gallenblasenepithel (2);
intestinales Oberflächenepithel (3)

rechter Bildrand: "magenoberflächentypisches" Epithel
mit vorwiegend neutralen Mukopolysacchariden

Bildmitte: normales Gallenblasenepithel mit apikal
gelegenen, kleinen Schleimvakuolen (2)

linker Bildrand: intestinales Oberflächenepithel mit
reichlich Becherzellen; gemischte Schleimsubstanzen (2)

In der PAS-Färbung reagieren in intestinalen Epithelzellen lediglich die kleinen, subapikal gelegenen Sekretvorstufen schwach positiv, so daß der Eindruck einer feinen Granulierung des Zytoplasmas entsteht. Der Bürstensaum wird intensiv rot angefärbt. Becherzellen und oxyphile Körnerzellen reagieren ebenfalls stark positiv in dieser Schleimfärbung.

Wie die Alcianblau-PAS-Reaktion bei pH 2,5 zeigt, enthält der intestinale Bürstensaum nur neutrale Mukopolysaccharide. Die Sekretgranula intestinaler Epithelzellen bestehen aus gemischten Schleimsubstanzen. Im Zytoplasma von Becherzellen sind entweder neutrale oder gemischte Muzine gespeichert, wobei der Gehalt an gemischten Mukopolysacchariden deutlich überwiegt. Panethsche Körnerzellen stellen sich in der Alcian-PAS-Färbung bei pH 2,5 intensiv rot dar.



ABBILDUNG 38: intestinale Metaplasie der Gallenblasenschleimhaut
Bürstensaum (1); Becherzellen mit gemischten Mukopolysacchariden (2); subepithelial gelegene pseudopylorische Drüsen mit neutralen Schleimsubstanzen (3) und gemischten Schleimsubstanzen (4)
(Färbung: Alcianblau-PAS bei pH 2,5; Vergrößerung 140fach)

Lysozym läßt sich in intestinalem Epithel lediglich in Panethschen Körnerzellen nachweisen, nicht jedoch in Becherzellen, enterochromaffinen Zellen oder intestinalen Deckzellen.

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse:

In einer Stichprobe, die mehr als 1000 Fälle umfaßt, enthalten über 50% der Organproben metaplastisch umgewandelte Schleimhautbereiche. In 10% der Gewebeproben ist dieser Umbau auffallend stark ausgeprägt.

Die eingehende Untersuchung der hochgradig metaplastisch veränderten Organproben zeigt offenbar einen Zusammenhang von Metaplasie und chronischer Entzündung. Es sind stets lymphoplasmazelluläre Infiltrate in der Organwand vorhanden, wohingegen akute Entzündungszeichen nie festgestellt werden.

Eine gering- bis mittelgradige Vermehrung kollagener Fasern fällt in 50% der Fälle auf. Zur Ausbildung von Narben kommt es jedoch nur extrem selten.

Eine Verbreiterung der Schleimhaut durch subepithelial gelegene Drüsenknäuel läßt sich in zwei Dritteln der untersuchten Gewebeproben feststellen.

Abgesehen von den Fällen, in denen "magenoberflächentypisches" Epithel mit starker Schleimbildung vorherrscht, ist die Höhe der Epithelzellen stets normal.

Zahl und Höhe der Schleimhautfalten sind in 73% aller Gewebeproben unauffällig. Die Ursache für ein flaches Mukosarelief liegt in der Ausbildung umfangreicher Drüsenknäuel, die eine Faltenbildung aus mechanischen Gründen verhindern. Hyperplastische Mukosafalten sind dagegen nur sehr selten zu finden.

Circa 80% aller Organproben enthalten Rokitansky-Aschoff Sinus, die sich häufig bis in die Tunica fibromuscularis erstrecken. In 30% dieser Fälle finden sich auch in den Mukosaausbuchtungen metaplastisch umgewandelte Schleim-

hautbereiche, wobei "magenoberflächentypisches" Epithel und antrumtypische Veränderungen vorherrschen.

Eine Cholesteatose liegt in 16% der untersuchten Gewebeproben vor. Metaplastische Veränderungen und die Ansammlung cholesterinspeichernder Makrophagen in der Gallenblasenschleimhaut scheinen nicht miteinander in Zusammenhang zu stehen.

In der chronisch entzündeten Gallenblasenschleimhaut treten sehr häufig einzelne Zellelemente auf, die normalerweise nicht, oder nur in geringer Anzahl, zum mikroanatomischen Aufbau der Gallenblase zählen:

Fast 90% der untersuchten histologischen Präparate enthalten Becherzellen, wobei die Anzahl unizellulärer Drüsen zwischen 5 und 200 Zellen pro Gewebprobe schwanken kann. Becherzellen sind vor allem in den oberflächlichen, lumenwärts gelegenen Epithelabschnitten lokalisiert, finden sich aber auch in einem Drittel der Fälle in schleimreichen Drüsen. Die unizellulären Drüsen produzieren gemischte und neutrale Mukopolysaccharide, wobei gemischte Schleimsubstanzen überwiegen. Sämtliche gemischte Mukopolysaccharide enthalten auch sulfatierte saure Gruppen.

Enterochromaffine Zellen sind in 90% der Fälle nachweisbar, wobei das zahlenmäßige Verhältnis argyrophiler zu argentaffinen Zellen 3 : 1 beträgt. Es werden zwischen 5 und etwa 200 endokrine Zellen pro Gewebprobe registriert. Am häufigsten treten die enterochromaffinen Zellen in antrumtypischen Drüsen, in becherzellreichen Schleimhautabschnitten und in "stärker proliferierendem Epithel" auf. In 9 Fällen wird eine "Cholecystitis argyrophilica" beobachtet.

Panethsche Körnerzellen können in der Hälfte der untersuchten Organproben beobachtet werden. Ihre Anzahl liegt meistens unter 30 Zellen pro Gewebsprobe. Auffallenderweise sind sie viel seltener in Schleimhauteinsenkungen zu finden, als in oberflächlichen, becherzellreichen oder "stärker proliferierenden Epithelabschnitten".

Die Untersuchung zeigt, daß in 80% der Fälle mehrere Abschnitte der Schleimhaut metaplastisch verändert sind. Mit Ausnahme von 9 Gewebsproben enthalten alle untersuchten histologischen Präparate unterschiedlich differenzierte Schleimhauttypen gleichzeitig nebeneinander.

Die antrumtypische Gewebsdifferenzierung stellt den größten Anteil metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut dar. 99% der untersuchten Gewebsproben enthalten pseudopylorische Drüsen in der Lamina propria. Neben schleimreichen, antrumtypischen, mukoiden Drüsen werden in 38% der Fälle auch schleimarme, "halsmorphologische" Drüsen festgestellt, die ein normales gallenblasentypisches Epithel besitzen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, finden sich in sämtlichen Organproben mit antrumtypischen Drüsen sowohl neutrale als auch gemischte Mukopolysaccharide, wobei im Durchschnitt der Gehalt an gemischten Muzinen überwiegt. Auffallenderweise besitzen die peripheren, vom Gallenblasenlumen abgewandten Drüsenanteile häufig mehr neutrale Schleimsubstanzen, während die oberflächennahen Drüsenabschnitte vorwiegend gemischte Muzine produzieren. Stets enthalten die gemischten Mukopolysaccharide saure, sulfatierte Gruppen. Im Gegensatz zu den schleimarmen Drüsen läßt sich in sämtlichen pseudopylorischen Drüsen Lysozym darstellen.

In 90% der untersuchten Gewebeproben finden sich Schleimhautabschnitte mit "magenoberflächentypischem" Epithel. Im Regelfall erstrecken sich die Epithelabschnitte mit hohen, schleimreichen Deckzellen nicht bis in die Mukosakrypten, sondern bleiben auf oberflächennahe Schleimhautbereiche beschränkt. Auch in "magenoberflächentypischen" Deckzellen werden sowohl neutrale, als auch gemischte Mukopolysaccharide produziert, wobei der Gehalt an gemischten Muzinen überwiegt. Sämtliche gemischte Schleimsubstanzen besitzen saure, sulfatierte Gruppen.

Die intestinale Differenzierung von Gallenblasenschleimhaut findet sich in 51% der untersuchten Fälle. Sie stellt damit die seltenste Form metaplastischer Veränderungen dar. In 80% der Gewebeproben bleibt der intestinale Umbau auf kleinere Gewebsabschnitte beschränkt.

Es zeigt sich, daß im Rahmen einer metaplastischen Transformation von Gallenblasenschleimhaut eine Vielzahl von sehr unterschiedlichen Bildern entstehen kann. In den meisten Fällen lassen sich verschiedene Formen der Gewebsdifferenzierung in jeweils unterschiedlich starker Ausprägung innerhalb des gleichen Organs finden.

DISKUSSION

Die Beobachtung, daß langdauernde Reizzustände zu Umbildungsvorgängen in der Gallenblasenschleimhaut führen können, ist seit langem bekannt (Aschoff, 1905). Nach Bolck und Machnik lassen sich bei chronischer Cholecystitis atrophische und hypertrophische Reaktionsformen unterscheiden: das Bild der "Cholecystitis chronica atrophicans" ist durch eine glatte Schleimhaut mit einem flach-kubischen Epithel und der Ausbildung von Narbengewebe gekennzeichnet. Unter dem Begriff der "Cholecystitis chronica hypertrophicans" werden die Hyperplasie von Gallenblasenschleimhaut ("Mucosal Hyperplasia", Elfving et al, 1969a; Elfving et al. 1969b) und die Ausbildung von Rokitansky-Aschoff-Sinus (Elfving, 1960) beschrieben; ebenfalls in Zusammenhang mit chronischer Entzündung sind eine starke Vermehrung argyrophiler Zellelemente, im Sinne einer "Cholecystitis argyrophilica" (Feyrter, 1958; Hospes, 1959), die als "Cholecystitis glandularis proliferans cystica" bezeichnete Wucherung und zystische Erweiterung von Schleimdrüsen (King und McCallum, 1931) und die Zunahme von Becherzellen zu sehen, auf die von Järvi als "Becherzellmetaplasie" (Järvi, 1962) hingewiesen wird. Der metaplastische Umbau der Gallenblasenschleimhaut durch antrumtypische, "magenoberflächentypische" oder intestinale Mukosa stehen ebenfalls mit chronischer Entzündung in Beziehung (King und McCallum, 1931; Järvi, 1962; Järvi und Meurman, 1964; Järvi und Laurén, 1967; Laitio, 1975a; Laitio, 1976a; Kozuka und Hachisuka, 1984, Tsutsumi et al., 1984).

Mit Ausnahme der "Cholecystitis chronica atrophicans", die nicht in dieser Arbeit untersucht wurde, soll auf alle vorgestellten Reaktionsformen der Gallenblasenschleimhaut bei chronischer Entzündung ausführlicher eingegangen werden.

I. Die grundsätzliche Frage nach der Häufigkeit, mit der metaplastische Veränderungen in der chronisch entzündeten Gallenblase auftreten, wurde bislang weit seltener untersucht als morphologische und funktionelle Aspekte der umgewandelten Epithelabschnitte. Bezüglich der Inzidenz metaplastischer Bilder wurden von Laitio (1980) und Kozuka und Hachisuka (1984) Stichproben routinemäßig eingesandten Materials durchgesehen:

Laitio (1980) fand in 73% der Fälle zumindest eine Form metaplastischer Epitheldifferenzierung. Allerdings zählt er auch einzelnstehende, ortsfremde Zellelemente, wie Becherzellen, enterochromaffine Zellen und Panethsche Körnerzellen zu dieser Gruppe, was aber nicht statthaft ist. Beschränkt man den Begriff der "Metaplasie" auf umgewandeltes Gewebe, also zusammenhängende Zellverbände, so reduziert sich die Zahl metaplastischer Schleimhautveränderungen auf 39%.

Da diese Stichprobe nur 103 Gewebeproben umfaßt, kann sie nicht als repräsentativ angesehen werden. Laitio (1980) vermutet, daß die Inzidenz metaplastischer Umbauprozesse in der Gallenblase in Wirklichkeit höher liegen müßte (Laitio, 1980). In der von Kozuka und Hachisuka (1984) untersuchten Gruppe von 500 Fällen enthalten 48% der Organproben metaplastisch veränderte Schleimhautbereiche.

Diese Angabe deckt sich in etwa mit dem eigenen Ergebnis. Offenbar ist die biliäre Metaplasie ein Phänomen, das zwar häufig bei chronischer Cholecystitis zu beobachten ist, jedoch nur selten Erwähnung findet.

II.1. Bezüglich der allgemeinen Beobachtungen über Entzündungszeichen, fibrotischen Veränderungen, der Dicke und Faltenbildung der Schleimhaut, der Epithelhöhe, der Ausbildung von Rokitansky-Aschoff-Sinus und der Ansammlung cholesterinspeichernder Makrophagen in der Gallenblasenschleimhaut, stimmen die eigenen Ergebnisse weitgehend mit den dazu vorliegenden Angaben anderer Autoren überein (King und McCallum, 1931; Pessel et al., 1950; Laitio, 1975a; Laitio 1980).

a) In allen Fällen wird eine chronische Cholecystitis mit vorwiegend lymphoplasmazellulärer Infiltration des Gewebes beschrieben (King et McCallum, 1931; Pessel et al., 1950; Ansari 1954; Curtis und Sheahan 1969; Laitio 1980). Zeichen eines akuten inflammatorischen Geschehens, wie Blutungen, Nekrosen oder eine massive Ödembildung in der Schleimhaut werden dagegen stets vermißt.

b) Normalerweise besteht eine gering- bis mittelgradige Vermehrung kollagenen Bindegewebes. Mastzellen, die für den Aufbau von Interzellularsubstanz des Bindegewebes benötigte Mukopolysaccharide speichern (Bargmann, 1977), treten in dem nur mäßig fibrosierten Gewebe erwartungsgemäß auf (Laitio, 1980; Curtis und Sheahan, 1969).

Diese, die fibrotischen Veränderungen betreffenden Befunde, decken sich mit eigenen Resultaten. Im Unterschied zu früher veröffentlichten Ergebnissen, in denen die lymphoplasmazelluläre Durchwanderung stets als gering eingestuft wird, weisen jedoch immerhin mehr als 30% der für die vorliegende Arbeit untersuchten Gallenblase eine starke lymphoplasmazelluläre Infiltration der Organwand auf. Es zeigte sich, daß die Stärke der Entzündung nicht mit der Ausdehnung oder Art metaplastischer Veränderungen korreliert. Berücksichtigt man außerdem noch die Tatsache, daß zwar alle metaplastisch veränderten Gewebeproben Zeichen chronischer Entzündung aufwiesen, nicht aber sämtliche chronisch entzündete Gallenblasen metaplastisch umgewandelte Schleimhautbereiche enthalten, so muß man annehmen, daß neben der chronischen Irritation noch ein oder mehrere zusätzliche, bislang unbekannte Faktoren existieren müssen, die eine metaplastische Differenzierung von Gewebe induziert (Laitio, 1975a).

c) In den Arbeiten von Laitio (1975a, 1976a) wird die Dicke der metaplastisch vermehrten Schleimhaut als "normal" bis "gering erhöht" angegeben, während die Mukosa in eigenen Untersuchungen in einem Drittel der Gewebeproben zumindest

stellenweise auffallend verdickt ist. Dieses Diskrepanz der Ergebnisse läßt sich wohl dadurch erklären, daß die Autoren die Zunahme der Schleimhautdicke in Zusammenhang mit der Vermehrung kollagenen Bindegewebes bewerten, während in der vorliegenden Untersuchung auch eine Erhöhung der Mukosastärke angegeben wurde, wenn große, in der Lamina subepithelialis gelegene Drüsenknäuel stellenweise zu einer hochgradigen Verbreiterung der Schleimhaut führten. Insgesamt betrachtet, stehen die Dicke der Gallenblasenschleimhaut und metaplastische Veränderungen allenfalls in einem unbedeutsamen Zusammenhang.

d) Wie eigene und fremde Ergebnisse gleichermaßen zeigen, weist das gallenblasentypische Zylinderepithel, das zwischen den metaplastisch umgewandelten Mukosaabschnitten liegt, eine normale Zellhöhe auf (Laitio, 1975a). Ultrastrukturelle Untersuchungen ergaben, daß es im Rahmen chronischer Entzündung zu einer hypersekretorischen Aktivität der Epithelzellen mit Vergrößerung und Zunahme der Mizinvesikel im Zytoplasma kommen kann; allerdings bleibt die absolute Zellgröße davon unbeeinflußt (Fox, 1972). Eine Verminderung der Zellhöhe stellt ein Merkmal des "stärker proliferierenden Epithels" dar, das gelegentlich in den Gewebsproben mit metaplastischen Veränderungen gefunden wird. Die verringerte Zellgröße ist bei diesen schleimarmen Zellen wohl auf eine mangelnde Ausreifung der Epithelzellen zurückzuführen.

e) Eine Erscheinungsform der "Cholecystitis chronica hypertrophicans" ist die "Schleimhauthyperplasie" der Gallenblase, die von Elfving et al. 1968 vorgestellt wurde: bei diesem Krankheitsbild kommt es zu einer hochgradigen Vermehrung und Verlängerung von Schleimhautfalten, die entweder mäßig verzweigt als "villöser" Typ oder stark verzweigt als "spongiöser" Typ bezeichnet werden. Ursachen für die Schleimhauthyperplasie scheinen Gallensteine, Entzündung und Choleste-

rinose der Gallenblase zu sein (Elfving et al., 1969a; Elfving et al., 1969b).

In einer Arbeit von Kozuka et Hachisuka (1984) wird die Häufigkeit, mit der die "Schleimhauthyperplasie" in der Vesica fellea beobachtet wird, mit 3,6% angegeben. Diese Zahl entspricht genau dem in eigenen Untersuchungen erhobenen Befund.

Während Elfving et al (1969a,1969b) keine Metaplasien in hyperplastischen Epithelabschnitten beschreiben, weisen Kozuka und Hachisuka (1984) auf Schleimhautdrüsen hin. Allerdings geben sie nicht an, ob die pseudopylorischen Drüsen direkt in der Lamina subepithelialis der hochgradig verlängerten Mukosafalten aufgefallen sind, oder ob sie in anderen Schleimhautbereichen innerhalb gleicher Gewebeproben lokalisiert waren.

Bei der eigenen Untersuchung fanden sich in 4 Fällen Veränderungen, die dem typischen Bild der Schleimhauthyperplasie entsprechen. Die betreffenden Epithelabschnitte bestanden stets aus normaler gallenblasentypischer Mukosa.

Eine metaplastische Umwandlung der hohen Schleimhautfalten selbst, sei es im Sinn eines "magenoberflächentypischen" oder becherzellreichen intestinalen Epithels, wird in keiner Arbeit erwähnt. Wegen der sehr geringen Anzahl von beschriebenen Fällen lassen sich jedoch keine Aussagen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Hyperplasie und Metaplasie der Gallenblasenschleimhaut treffen.

f) Ausstülpungen von Gallenblasenschleimhaut in tiefergelegene Wandschichten wurden erstmals 1842 durch von Rokitsansky erwähnt. Er beschreibt "herniöse Ausbuchtungen", die durch einen sehr engen Ausführungsgang mit dem Gallenblasenlumen in Verbindung stehen können (v.Rokitansky, 1842).

Luschka schreibt in seinem 1863 erschienenen Buch über "Die Anatomie des Menschen" von "Hohlgebilden..., welche ich in ihrer Wand (der Gallenblase) ... niemals gänzlich vermisste.

Es sind ungleich weite,... Gänge, die mehrfach unter sich anastomosieren und hier und dort mit einem kolbigen Anhang versehen sind... ich ...bin der Meinung, daß sie der Wand der Gallenblase anhaftende, metamorphosierte Reste derjenigen embryonalen Grundlage darstellen, aus welcher die Leberzellnetze hervorgegangen sind"(Luschka, 1863).

Eine ausführliche Darstellung über "wirkliche, bis in die Muskelschicht reichende Einsenkungen des Oberflächenepithels" findet man bei Aschoff (Aschoff, 1905). Er bezeichnet die Einsenkungen als "Luschkasche Gänge", wobei sich aber weder die Beschreibung ihrer Morphologie, noch die ätiologischen Überlegungen mit den Angaben Luschkas decken.

Um eine klare und eindeutige Terminologie bemüht, unterscheidet Halpert (1927) zwischen sogenannten "echten" Luschkaschen Gängen im eigentlichen Sinn und den "falschen" Luschkaschen Gängen, so wie sie von Rokitansky und Aschoff beschrieben (Halpert, 1927).:

demnach versteht man unter den "echten" Luschkaschen Gängen aberrierende Gallengänge, die von ihrem histologischen Bild her den intrahepatisch gelegenen Gallenwegen entsprechen. Sie sind durch ein enges Lumen und ein relativ niedriges Zylinderepithel gekennzeichnet. Typischerweise ist reichlich kollagenes Bindegewebe ringförmig um die Gallengänge angeordnet. Sie sind vor allem in den äußeren Schichten der Gallenblase lokalisiert und können mit Lebergewebe, nicht aber mit dem Gallenblasenlumen in Verbindung stehen. Für diese These, daß es sich bei den "echten" Luschkaschen Gängen um eine anlagebedingte Anomalie handelt, spricht außerdem, daß sie in steinfreien, nicht entzündeten Gallenblasen und auch bei Säuglingen beobachtet werden können. In der Umgebung von Luschkaschen Gängen gelegenes, versprengtes Lebergewebe ist beschrieben (Halpert, 1927; Elfving, 1960). Wie Elfving mit Hilfe von Schleimfärbungen er-

mitteln konnte, produzieren "echte" Luschkasche Gänge Mukopolysaccharide (Elfving, 1960). Darin ist vielleicht die Ursache zu sehen, warum in den eigenen Untersuchungen in den metaplastisch veränderten, drüsenreichen Gewebeproben von Gallenblasen, die "echten" Luschkaschen Gänge nie eindeutig identifiziert wurden.

Die seit Halpert (1927) als Rokitansky-Aschoff-Sinus bezeichneten Epithelausstülpungen weisen dagegen unterschiedlich große und unregelmäßig begrenzte Lunina auf. Sie sind von gallenblasentypischem Zylinderepithel ausgekleidet und lassen gelegentlich einen schmalen, mit dem Organlumen kommunizierenden Gang erkennen. Stets ist eine entzündliche Infiltration des Gewebes zu verzeichnen. Rokitansky-Aschoff Sinus können in allen Wandschichten ausgebildet sein. In der Gallenblase gesunder Erwachsener und von Säuglingen sind sie extrem selten und dann nur in geringer Zahl zu finden (Halpert, 1927).

Es gibt zwei Vorstellungen darüber, welche Faktoren die Ausbildung und Vermehrung von Rokitansky-Aschoff-Sinus begünstigen:

Aschoff sieht eine Ursache in der durch Gallensteine bedingten intraluminalen Druckerhöhung, die zu einer Erweiterung der normalen, stets vorhandenen Gefäßlücken führt. In diese klaffenden Bindegewebsspalten kann sich Schleimhaut vorbuchten und zu einem "falschen Divertikel" umgestalten.

Als zweite Möglichkeit, wie die Mukosaeinsenkungen zustande kommen können, beschreibt Aschoff die aktive Vermehrung und Wucherung der Sinus, die er aber ausschließlich in entzündeten Organen findet (Aschoff, 1905).

Auch King und McCallum (1931) vermuten, daß eine durch inflammatorische Prozesse induzierte "Proliferation in situ" zur Entwicklung von tiefer, in der Organwand gelegenen Epithel-einsenkungen führt (King und McCallum, 1931). Diese Theorie wird auch von Elfving unterstützt (Elfving, 1960).

In sämtlichen Literaturstellen wird die Häufigkeit von Rokitsky-Aschoff Sinus in chronisch entzündeten Gallenblasen mit 80-85% der Fälle angegeben (Elfving, 1960; Laitio, 1975a; Laitio, 1980; Kozuka und Hachisuka, 1984).

Eigene Ergebnisse bestätigen diese Angaben, sowohl was den Zusammenhang mit chronischer Cholecystitis betrifft, als auch die Häufigkeit, mit der sie auftreten. Metaplastische Veränderungen, wie sie in der Untersuchung auffielen, werden von anderen Autoren dagegen nicht beschrieben. Lediglich Elfving weist darauf hin, daß es im Rahmen der erwähnten Epithelproliferation gelegentlich zu einer Größenzunahme der Zylinderzellen und zu einer vermehrten Schleimproduktion kommt, wie er durch Anwendung von Schleimfärbungen zeigen konnte (Elfving, 1960). Es wäre gut vorstellbar, daß es sich bei dem schleimreichen, proliferierenden Epithel um metaplastisches "magenoberflächentypisches" Epithel handelt.

g) Als "Cholesteatose" bezeichnet man "herdförmige Ansammlungen von cholesterinspeichernden Makrophagen im Schleimhautstroma" der Gallenblase (Eder, 1977). Ihre Ursache ist in einer verstärkten Resorption von Cholesterin bei einem erhöhten Cholesteringehalt in der Galleflüssigkeit zu sehen. Die Angaben zur Häufigkeit, mit der die "Cholesteatose" auftreten soll, liegen zwischen 10 und 30%. Metaplastische Veränderungen werden in diesem Zusammenhang nie beschrieben (Laitio, 1975a; Laitio, 1980). Die eigenen Ergebnisse stimmen mit diesen Hinweisen überein.

Die Vorstellung, daß es sich bei der Cholesteatose um eine lokale Störung des Fettstoffwechsels handelt, die unabhängig von entzündlichen Veränderungen des Gallenblasenepithels entsteht, läßt sich durch ultrastrukturelle Untersuchungen erhärten: an dem Transport von Cholesterin scheinen lediglich im Epithel gelegene Makrophagen beteiligt zu sein, während im Zytoplasma der Gallenblasenepithel-

zellen selbst keine fetthaltigen Vakuolen im Sinn einer Pinozytose gefunden werden konnten. Die Feinstruktur der über Schaumzellen gelegenen Epithelzellen wird stets als unauffällig beschrieben (Nevalainen und Laitio, 1972; Myllärniemi und Nickels, 1977). Da das Gallenblasenepithel offenbar weder direkt Anteil an der Ausbildung von Schaumzellnestern in der Lamina subepithelialis hat, noch davon verändert wird, ist auch nicht damit zu rechnen, daß Cholesteatose und metaplastische Umwandlungsprozesse miteinander in Zusammenhang stehen.

2. Bei chronischer Cholecystitis wird neben dem unvollständigen metaplastischen Ersatz ganzer Gewebsabschnitte auch die Vermehrung einzelner Zellelemente beschrieben (Nevalainen und Laitio, 1972), die normalerweise nicht oder nur selten in Gallenblasenepithel zu finden sind. Bei diesen Zellelementen handelt es sich um Becherzellen, enterochromaffine Zellen und Panethsche Körnerzellen.

a) Ob das Vorhandensein von Becherzellen zur normalen mikroskopischen Anatomie der Gallenblase zu zählen ist oder nicht, scheint noch immer nicht mit letzter Sicherheit geklärt:

Einige Autoren betrachten das Auftreten einzelner Becherzellen in allen Regionen des Organs als regelhaft (Aschoff, 1905; King und McCallum, 1931; Bargmann, 1977), während andere Untersucher lediglich wenige, in der Halsregion lokalisierte Becherzellen zum Normalbefund rechnen (Erspamer, 1936; Hospes, 1959; Delaquerriere et al., 1962). Nach Halpert (1972) und v. Möllendorff (1932) sind Becherzellen in der Gallenblase stets als Ausdruck eines pathologischen Geschehens zu werten.

Einigkeit besteht unter allen Autoren jedoch darüber, daß ein zahlreiches Auftreten unizellulärer Drüsen in der Gallenblase stets eine chronische Reizung der Muskosa zur Voraussetzung hat.

In der Literatur wird die auffallende Vermehrung von Becherzellen bei chronischen Reizzuständen gelegentlich als "Einzelzellmetaplasie" oder "Becherzellmetaplasie" bezeichnet. (Järvi, 1962; Järvi und Meurman, 1964; Järvi und Laurén, 1967; Laitio, 1980). Nachdem aber Metaplasie definitionsgemäß den "Umwandlungsprozeß eines differenzierten Gewebes in ein anderes differenziertes Gewebe ähnlicher Art" (Eder, 1977) darstellt und unter "Gewebe" ein zusammenhängender Zellverband verstanden wird, ist die Bezeichnung "Einzelzellmetaplasie" in jedem Fall inkorrekt. Dies gilt gleichermaßen für alle außerhalb des Darmtrakts gelegenen Becherzellen, enterochromaffinen Zellen und Panethschen Körnerzellen. Dennoch kann man das Auftreten ortsfremder Zellelemente in der Gallenblasenschleimhaut zumindest in Zusammenhang mit einer metaplastischen Transformation der Mukosa sehen (Delaquerriere et al., 1962).

In der eigenen Untersuchung stellen Becherzellen in der metaplastisch veränderten Mukosa der Gallenblase einen sehr häufigen Befund dar, was mit den Ergebnissen von Laitio (1975a, 1980) übereinstimmt.

Die "unizellulären" Drüsen sind vorwiegend in den oberflächlichen, dem Organlumen zugewandten Epithelabschnitten lokalisiert. Dagegen findet man Becherzellen nur dann in Epithelkrypten, wenn sich ein zusammenhängender, becherzellreicher Schleimhautabschnitt über mehrere Mukosafalten erstreckt (Laitio, 1975a).

Eigene und fremde Ergebnisse (Laitio, 1975a) decken sich auch, was die Lokalisation von Becherzellen in biliärer Schleimhaut angeht.

Die im Rahmen einer metaplastischen Transformation beobachtbare Zunahme von "unizellulären" Drüsen in der Mukosa von Gallenblase scheint offenbar nicht von den Epithelkrypten auszugehen.

"Ortsfremd" lokalisierte Becherzellen können anders zusammengesetzte Schleimsubstanzen produzieren, als im Darmtrakt befindliche "unizelluläre Drüsen", die normalerweise Mukopolysaccharide mit sauren, sulfatierten Gruppen enthalten (Bargmann, 1977, Doerr et al., 1971).

In den Arbeiten, die das Färbeverhalten von Becherzellen bei Anwendung von Schleimfärbungen untersuchen, werden auffallend unterschiedliche Ergebnisse vorgestellt:

rein saure, nicht-sulfatierte Schleimsubstanzen oder gemischte Muzine, deren saure Gruppen nicht sulfatiert sind, sollen nach Häkkinen et al. (1970), Laitio (1976a; 1980) und Tsutsumi et al. (1984) am häufigsten von Becherzellen produziert werden. Demgegenüber stellen Järvi und Lauren (1967) und Laitio (1975a) einen großen Anteil an neutralen Mukopolysacchariden in "unizellulären" Drüsen fest. Kozuka und Hachisuka (1984) beschreiben viele Becherzellen mit einem hohen Gehalt an reinen Sulfomuzinen oder an gemischten Schleimsubstanzen, die auch Sulfatgruppen enthalten.

In allen zitierten Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß bei einem Großteil der Fälle innerhalb der gleichen Gewebeprobe verschiedene Typen von Schleimzusammensetzung in Becherzellen gefunden werden.

Die vorgestellten, stark voneinander abweichenden Befunde lassen sich nicht mit den eigenen Ergebnissen zur Deckung bringen:

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien stellen bei der vorliegenden Untersuchung die gemischten, sulfatgruppentragenden Mukopolysaccharide den größten Anteil der in "unizellulären Drüsen" produzierten Schleimsubstanzen dar; nicht-sulfatierte Muzine werden dagegen stets vermißt. Lediglich die Beobachtung Laitios, daß große ausgereifte Becherzellen im Verhältnis häufiger neutralen Schleim enthalten als kleine, läßt sich durch eigene Befunde bestätigen (Laitio, 1975a).

Es ist bekannt, daß Becherzellen selbst im Darmtrakt ein variables histochemisches Verhalten zeigen. So fällt beispiels-

weise die PAS-Reaktion für "unizelluläre Drüsen" in proximalen Darmabschnitten intensiver aus als in distalen (Doerr et al., 1971). Desgleichen ist ein unterschiedliches Färbeverhalten von Becherzellen beschrieben, die im Rahmen einer Arbeit über metaplastische Prozesse der Magenschleimhaut untersucht wurden (Ming et al., 1967). In diesem Zusammenhang wird auch auf Unterschiede in der Ultrastruktur von ortsständigen, im Darmtrakt gelegenen und ortsfremden Becherzellen hingewiesen (Ming et al., 1967).

Berücksichtigt man zum einen die Unterschiedlichkeit früher veröffentlichter Ergebnisse und zum anderen die bekannte Tatsache des variablen zytochemischen Verhaltens von Becherzellen, so läßt wohl die Zusammensetzung der produzierten Schleimsubstanzen keinen Rückschluß auf die Art oder das Ausmaß einer metaplastischen Transformation von Gallenblasenschleimhaut zu.

b) Die 1870 von Heidenhain erstmals beschriebenen "chromaffinen Zellen" stellen eine in verschiedenen Organen lokalisierte Gruppe von endokrinen Zellen dar. Als biochemische Gemeinsamkeit besitzen enterochromaffine Zellen die Fähigkeit, eine Reihe von biogenen Aminen, bzw. deren Vorstufen aufzunehmen und enzymatisch zu decarboxylieren. Pearse bezeichnet diese Zellpopulation als APUD-Zellen ("Amino Precursor Uptake and Decarboxylation", Pearse 1969). Allein im Magendarmtrakt sind mindestens 17 verschiedene Typen von endokrinen Zellen bekannt, die jedoch gleichen endodermalen Ursprungs sind (Dayal, 1983).

In allen Arbeiten über Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut wird von einer Zunahme enterochromaffiner Zellen berichtet (siehe unten). Die Vermehrung der endokrinen Zellen wird vor allem in pseudopylorischen Drüsen und becherzellreichen Gewebsabschnitten beobachtet, findet sich jedoch auch gelegentlich in normalem gallenblasentypischem oder "magenoberflächentypischem" Epithel (King und McCallum, 1931; Järvi und Lauren, 1967; Laitio, 1975a, 1976a; Laitio, 1980; Kozuka und Hachisuka, 1984; Tsutsumi et al., 1984).

Eigene Ergebnisse bestätigen diese Befunde.

Bislang wurde jedoch noch keine befriedigende Erklärung für den Zusammenhang von metaplastischen Umwandlungsprozessen und der Zunahme enterochromaffiner Zellen in der Gallenblasenschleimhaut gefunden (Azadeh und Parai, 1980). Bekannt ist lediglich, daß sich unter bestimmten, wahrscheinlich milieuhängigen Bedingungen, pluripotente endodermale Stammzellen zu enterochromaffinen Zellen differenzieren können. So ist zum Beispiel die Anwesenheit von endokrinen G-Zellen an eine antrumtypisch differenzierte Schleimhaut gebunden (Dayal, 1983).

Analog dazu wäre vorstellbar, daß durch metaplastische Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut Bedingungen entstehen, die die Ausbildung enterochromaffiner Zellen induzieren.

Dagegen findet die in der eigenen Untersuchung aufgefallene Vermehrung enterochromaffiner Zellen in schleimarmem Oberflächenepithel, das Zeichen einer verstärkten Proliferation aufweist, in keiner Arbeit Erwähnung. Lediglich Hospes (1959) weist darauf hin, daß es im Rahmen einer Hyperplasie von endokrinen Zellen zu "Störungen der Sekretion und Resorption des umliegenden Epithels" mit Ausbildung "ungewöhnlicher Kernformen" kommen kann. Eine möglicher Ursache dieser Störung sieht er in der parakrinen Stimulation des Epithels durch die in endokrinen Zellen gespeicherten Polypeptide (Hospes, 1959).

Treten enterochromaffine Zellen in der Gallenblasenschleimhaut auf, so beträgt nach Erspamer (1936) und Laitio (1975a) das zahlenmäßige Verhältnis von argyrophilen zu argentaaffinen Zellen 1:1. In den von Hospes (1959), Delaquerriere et al., (1962), Tsutsumi et al., (1984) und Kozuka und Hachisuka

(1984) vorgelegten Arbeiten, sowie nach eigenen Untersuchungen, liegt dieses Verhältnis 4:1.

Von den 17 bislang identifizierten Typen endokriner Zellen verhalten sich 16 Zellarten argyrophil, aber nur 3 Zellarten argentaffin (Dayal, 1983). Außerdem ist bekannt, daß gerade die in antrumtypischer Schleimhaut vorherrschende Gruppe endokriner Zellen, die G-Zellen, ausschließlich argyrophil, also nicht argentaffin reagieren (Håkanson et al., 1973); Larsson et al., 1973).

Bedenkt man, daß die Ausbildung antrumtypischer Drüsen die häufigste Form metaplastischer Veränderungen in der Gallenblasenschleimhaut darstellt, so entspricht der Befund einer starken Argyrophilie durchaus den Erwartungen.

c) Oxyphile, am Fundus von Dünndarmkrypten gelegene Zellen wurden erstmals 1872 von Schwalbe erwähnt. Paneth (1889), der diese Zellen eingehender untersuchte, bezeichnete sie später als "Körnerzellen".

Normalerweise sind im Magendarmtrakt des Menschen nur im Dünndarm und in der Appendix Panethzellen enthalten, während die normale Gallenblase stets frei von oxyphilen Körnerzellen ist (Otto, 1972, Doerr et al., 1978).

Treten im Rahmen metaplastischer Umwandlungsprozesse auch in der Gallenblasenschleimhaut Panethzellen auf, so ist ihre Anzahl in den meisten Fällen so gering, daß sich Spezialfärbungen zum Aufsuchen der verstreut liegenden oxyphilen Körnerzellen empfehlen:

als geeignete histochemische Methode wird von vielen Autoren die Färbung mit Bestschem Karminrot nach Methylierung genannt (Laitio, 1975a, Kozuka und Hachisuka, 1984). Diese Technik wurde von Sorvari und Laurén erstmals 1967 vorgestellt. (Laurén et Sorvari, 1967). Der Ablauf der chemischen Reaktion ist ungeklärt, jedoch scheinen durch Methylierung bestimmte

Kohlenhydratgruppen derart verändert zu werden, daß das in ammoniakalischer Lösung vorliegende Bestsche Karminrot spezifisch einige Mukopolysaccharide anfärbt. Dies trifft für die Granula oxyphiler Körnerzellen, die Azinuszellen des Pankreas, die Granula seröser Zellen in der Glandula parotis und eosinophile Leukozyten zu.

Eigene Untersuchungen mit der Färbung mit Bestschem Karminrot nach Methylierung ergaben, daß sich die Granula oxyphiler Körnerzellen zwar intensiv rot anfärben, jedoch ist der Kontrast zu dem restlichen Gewebe verhältnismäßig schwach. Als screening-Methode für Panethzellen erweist sich diese Färbetechnik daher als wenig günstig und wurde nicht für die Untersuchungen an der Gallenblasenschleimhaut verwendet.

Die Entwicklung von oxyphilen Körnerzellen in der chronisch entzündeten Gallenblasenschleimhaut wird insgesamt seltener beobachtet als die Zunahme von Becherzellen oder enterochromaffiner Zellen. Panethzellen treten zwar bevorzugt in becherzellreichen Gewebsabschnitten auf, werden jedoch auch in antrumtypischen Drüsen oder in "magenoberflächentypischem" Epithel gefunden (Järvi et Laurén, 1967, Laitio, 1980; Kozuka und Hachisuka, 1984; Tsutsumi et al., 1984).

Eigene Ergebnisse können diese Befunde bestätigen.

In der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Untersuchung fiel auf, daß neben Becherzellen auch Panethzellen nur sehr selten in Epithelkrypten der Gallenblasenschleimhaut zu beobachten sind. Zur Klärung der Frage, warum sich metaplasien entstandene Zellelemente so häufig in oberflächlichen, lumennahen Schleimhautabschnitten befinden, können vielleicht die von Kaye et al. (1966) vorgestellten Versuchsergebnisse beitragen:

Anhand von tierexperimentellen Untersuchungen an der Kaninchengallenblase konnte gezeigt werden, daß die Schleimhautkrypten den Ort der Zellteilung darstellen. Die Ausreifung und Differenzierung der Epithelzellen erfolgt während ihrer Wanderung von den Schleimhauteinsenkungen zu den oberflächlichen Mukosaschichten. Dies konnte durch elektronenmikroskopische Beobachtungen gezeigt werden. Dieser Modus von Zellteilung in Krypten, Differenzierung und Zellwanderung zu den oberflächlichen Schleimhautbereichen entspricht der Art intestinaler Zellerneuerung (Kaye et al., 1966). Nachdem also die Differenzierung der Zellen erst auf ihrer Wanderung zu apikalen Mukosaabschnitten erfolgt, ist die oberflächennahe Lokalisation ortsfremder Zellelemente verständlich.

3. Der im Rahmen einer chronischen Cholecystitis beobachtbare metaplastische Umbau von Gallenblasenschleimhaut kann in antrumtypisches, "magenoberflächentypisches" oder intestinales Gewebe erfolgen.

a) Die antrumtypische Metaplasie ist durch die Ausbildung und Vermehrung schleimreicher Drüsen gekennzeichnet.

Es ist bis heute noch unklar, ob in der Mukosa der normalen, nicht entzündeten Gallenblase mukoide Drüsen zu finden sind, oder nicht:

Sie werden erstmals 1858 von Luschka erwähnt und in seiner 1863 erschienenen "Anatomie des Menschen" folgendermaßen beschrieben: " Im Vergleich zu den Gallengängen ist die Blase an Drüsen arm zu nennen. Doch habe ich sie niemals gänzlich vermißt. Am gewöhnlichsten sind es mehr oder weniger verästigte, mit größeren und kleineren, länglich-runden Ausbuchtungen besetzte Läppchen, die in wechselnder Anzahl zu einem gemeinschaftlichen Ausführungsgange zusammenmünden" (Luschka, 1863).

Ohne sich darauf festzulegen, ob Schleimdrüsen regelhaft im Korpus oder Fundus der Gallenblase auftreten, zählen die meisten Autoren zumindest die im Halsbereich gelegenen Drüsen zum normalen mikroskopischen Aufbau des Organs.

Zweifelsfrei scheint dagegen ihre Zunahme in allen Abschnitten der Vesica fellea bei chronischen Reizzuständen zu sein (Aschoff, 1905; King und McCallum, 1931; v.Möllendorff, 1932; Elfving, 1960; Järvi, 1962; Järvi et Laurén, 1967; Laitio, 1980; Kozuba et Hachisuka 1984; Tsutsumi et al., 1984).

In Übereinstimmung mit den genannten Autoren zeigt sich in der eigenen Untersuchung, daß antrumtypische Schleimhautabschnitte die häufigste Form metaplastischer Gewebsdifferenzierung in der Gallenblasenmukosa darstellen.

Die Drüsenknäuel sind vorwiegend in der Lamina propria lokalisiert, wobei aber auch in einigen Fällen mukoide Drüsen in umliegendem Gewebe von Rokitansky-Aschoff-Sinus beobachtet werden.

Eigene Resultate bestätigen diesen Befund.

Es wäre denkbar, daß die Entwicklung von mukoiden Drüsen ihren Ausgang von den Schleimhauteinsenkungen nimmt, die dann in tiefer gelegene Mukosabereiche aussprossen (Laitio, 1975; Kaye et al., 1966).

Hinweise darauf, daß es sich bei der Ausbildung von Drüsen nicht um die Vermehrung gallenblasentypischer Schleimhautelemente handelt, sondern um einen echten metaplastischen Ersatz von funktionstüchtigem Gallenblasengewebe durch funktionstüchtiges Magengewebe, können Untersuchungen mit Spezialfärbungen geben.

Normale Gallenblasendeckzellen produzieren geringe Mengen an gemischten, sulfatierten Schleimsubstanzen, die in kleinen subcuticulären Sekretgranula gespeichert werden (Doerr et al., 1978; Tsutsumi et al., 1984). Das Zytoplasma der im Antrum des Magens gelegenen Drüsenepithelzellen wird

dagegen fast vollständig durch große Schleimtropfen ausgefüllt. Die Muzine können entweder rein neutrale, oder gemischte Mukopolysaccharide mit sauren, sulfatierten Gruppen enthalten (Lev, 1966; Doerr et al., 1971).

Wie fremde und eigene Untersuchungen der metaplastischen pseudopylorischen Drüsen der Gallenblasenschleimhaut zeigen, enthalten die produzierten Schleimsubstanzen neben gemischten, sulfatierten Gruppen in den meisten Fällen auch neutrale Mukopolysaccharide (Häkkinen et al., 1970; Laitio, 1975a; Laitio und Terho, 1975; Laitio, 1976; Tsutsumi et al., 1984). Bezüglich der Schleimzusammensetzung entsprechen sich also pseudopylorische und "echte" Pylorusdrüsen.

Allerdings berichten, mit Ausnahme von Häkkinen et al. (1970) und im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen, die Autoren (Laitio, 1975; Laitio et Terho, 1975; Tsutsumi et al., 1984) auch über einen unterschiedlich hohen Gehalt an sauren, nicht sulfatierten Muzinen in antrumtypischen Glandulae. Es ist bekannt, daß sich die Zusammensetzung der Sulfopolysaccharide in der Magenschleimhaut mit intestinaler Metaplasie verändern kann (Häkkinen, 1967; Häkkinen et al., 1968). Vielleicht läßt sich das Auftreten einiger saurer, nicht sulfatierter Mukosubstanzen in den pseudopylorischen Drüsen der Gallenblasenmukosa in diesem Zusammenhang erklären.

Lysozym ist ein stabiles, niedermolekulares Enzym, das zu den unspezifischen intestinalen Abwehrmechanismen zählt (Geboes et al., 1983). Im Gastrointestinaltrakt ist Lysozym normalerweise in den submucösen Ösophagusdrüsen, in Pylorus- und Brunnerschen Drüsen, Panethschen Körnerzellen und Kupffer'schen Sternzellen der Leber, nicht aber im Gallenblasenepithel nachweisbar (van den Oord et al., 1983; Meister et Permanetter, 1984).

Im Rahmen metaplastischer Umbauvorgänge der biliären Schleimhaut läßt sich das Enzym jedoch in den antrumtypischen Drüsen feststellen (van den Oord et al., 1983; Tsutsumi et al., 1984), was auch die eigenen Untersuchungen bestätigen.

Das Vorhandensein von Lysozym in pseudopylorischen Drüsen stellt eine weitere Analogie zu den "echten" Pylorusdrüsen des Magens dar.

Die Anwesenheit von Lysozym wird nicht nur in den mukoiden Drüsen der chronisch entzündlich veränderten Gallenblasenmukosa beobachtet, sondern auch in metaplastischen antrumtypischen Drüsen bei rezidivierender Pankreatitis und in den pseudopylorischen Glandulae im Dünndarm bei Morbus Crohn (Geboes et al., 1983).

Diese Tatsache bestätigt erneut die enge Beziehung, die zwischen chronischen Reizzuständen und der Ausbildung metaplastischer Veränderungen besteht (Geboes et al., 1983).

Erwähnenswert ist außerdem, daß in den schleimarmen Drüsen der metaplastisch umgewandelten Gallenblasenschleimhaut Lysozym nicht nachweisbar ist (van den Oord, 1983 und eigene Resultate). Nach Laitio (1980) sollen diese durch kleine Zellen, große Kerne und ein weites Lumen charakterisierten Glandulae typisch für den Collumbereich der Gallenblase sein (Laitio, 1980).

Gegen diese Annahme spricht, daß bereits frühe Autoren ausdrücklich auf den hohen Schleimgehalt der Haldrüsen hinweisen (Aschoff, 1905; King und McCallum, 1931). Wie eigene Untersuchungen zudem zeigen, lassen sich die beschriebenen schleimarmen Drüsen sehr häufig auch im Korpus- oder Fundusbereich der biliären Mukosa finden. Ob es sich dabei um noch nicht vollständig ausgereifte, metaplastische pseudopylorische Drüsen handelt, oder um Glandulae mit einem normalen,

gallenblasentypischen Epithel und unabhängig von metaplastischen Veränderungen, läßt sich aufgrund bislang durchgeführter Untersuchungen nicht beurteilen.

b) Kennzeichnend für "magenoberflächentypisches" Epithel sind hochprismatische schleimreiche Deckzellen.

In der Mukosa der normalen Gallenblase kann es zwar bei chronischen Entzündungen zu einer hypersekretorischen Aktivität der Epithelzellen kommen, jedoch führt die erhöhte Schleimproduktion zu lediglich ultrastrukturell erkennbaren Veränderungen der Zellmorphologie, nicht aber zur Ausbildung lichtmikroskopisch als "typisch mukoid" erkennbarer Deckzellen (Hayward et al., 1968; Fox, 1972; Myllärniemi und Nickels 1977; Doerr et al., 1978). Rein von der Morphologie der schleimreichen Deckzellen her betrachtet, handelt es sich also hierbei nicht um hyperplastisches gallenblasentypisches Epithel.

1962 beobachtet Järvi erstmals eine "ausschließlich aus Magenoberflächenepithel bestehende Insel, mitten in normaler Gallenblasenschleimhaut" (another "gland was observed consisting exclusively of gastric surface epithelium in the midst of normal gall-bladder mucosa", Järvi 1962).

In der metaplastisch veränderten Gallenblasenschleimhaut werden häufig Epithelabschnitte mit "magenoberflächentypischer" Differenzierung gefunden (Järvi, 1962; Laitio, 1975a; Laitio 1976a; Laitio, 1980). Dieser Befund entspricht auch den eigenen Ergebnissen.

In den meisten Fällen ist nur das oberflächennahe, dem Organlumen zugewandte Gallenblasenepithel durch schleimreiche Deckzellen ersetzt, während die Epitheleinsenkungen unverändert erscheinen. (Laitio, 1975a). Eigene Resultate decken sich auch mit dieser Beobachtung.

Analog zur Differenzierung von Epithelzellen zu Panethschen Körnerzellen und Becherzellen auf ihrer Wanderung von den Schleimhauteinsenkungen zur Oberfläche, ließe sich auch die Ausbildung der lumenwärts gelegenen "magenoberflächentypischen" Deckzellen in dieser Weise erklären (Kaye et al., 1966).

Was funktionelle Aspekte der mukoiden Deckzellen angeht, so zeigen sich auch hier Übereinstimmungen zwischen metaplastischem und "echtem" ortsständigem "magenoberflächentypischem" Epithel:

Normale Gallenblasenschleimhaut enthält geringe Mengen an gemischten Mukopolysacchariden und einigen sulfatierten Gruppen (Doerr et al., 1978). In der Magenmukosa lassen sich fünf verschiedene Typen schleimproduzierender Deckzellen unterscheiden, die jeweils gemischte oder rein saure, sulfathaltige oder rein neutrale Muzine bilden. Dabei scheinen in den Schleimhautkrypten Sulfoproteine und an den Spitzen der Mukosafalten sulfatfreie Sialoproteine vorzuherrschen (Doerr et al., 1971). In der entzündlich veränderten oder metaplastisch umgewandelten Magenschleimhaut wird eine deutliche Zunahme an neutralen Schleimsubstanzen beobachtet (Lev, 1966).

In den Arbeiten, die die Zusammensetzung der Mukopolysaccharide in "magenoberflächentypischem" Epithel der Gallenblasenschleimhaut untersuchen sowie in der eigenen Studie, werden stets gemischte Schleimsubstanzen mit sulfathaltigen Gruppen identifiziert. In den meisten Fällen finden sich daneben auch rein neutrale oder sulfatfreie, saure Muzine (Häkkinen et al., 1970; Laitio, 1975a; Laitio, 1980). Sowohl was die produzierte Schleimmenge als auch die Zusammensetzung der Mukosubstanzen angeht, entsprechen die metaplastisch entstandenen mukoiden Deckzellen mehr dem Oberflächenepithel der Magenschleimhaut als der Gallenblasenmukosa.

Die in der eigenen Untersuchung festgestellte Anwesenheit von Lysozym in metaplastischen "magenoberflächentypischen" Epithelzellen der biliären Mukosa ist bisher nicht beschrieben.

Es ist bekannt, daß im Rahmen chronischer Entzündungen und metaplastischer Umwandlungsvorgänge in verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts Lysozym nachgewiesen werden kann (Geboes et al., 1983). In gleicher Weise ist auch das Auftreten von Lysozym in metaplastisch verändertem Gallenblasenepithel zu erklären.

Das Auftreten von mehrreihig gelegenen, schleimarmen Gallenblasenepithelzellen wird bereits 1931 von King und McCallum beschrieben (1931). Die Autoren sehen diese "stärker proliferierenden" Epithelabschnitte in Gallenblasen, die ansonsten antrumtypisches oder intestinal differenziertes Gewebe enthalten, aber keine Hinweise auf maligne, metaplastische Vorgänge bieten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in der eigenen Untersuchung gemacht. Wie die Anwendung von Spezialfärbungen zeigt, reagiert das schleimarme Zytoplasma wie das normaler Gallenblasenepithelzellen und scheint daher nicht mit einer metaplastischen Transformation des Gewebes in Zusammenhang zu stehen. Die Autoren sehen in den genannten Veränderungen eine durch chronische Entzündung induzierte umschriebene Proliferation ("local proliferation", King und McCallum, 1931) normaler Gallenblasendeckzellen, die sich unabhängig von metaplastischen Umbauprozessen entwickeln kann.

c.) Die charakteristischen Merkmale der intestinal differenzierten Schleimhaut sind Epithelzellen mit einem deutlichen Bürstensaum, reichlich Becherzellen, vereinzelt Panethschen Körnerzellen und enterochromaffinen Zellen (Laitio, 1976). Nach Ansicht einiger Autoren wird jedoch der Nachweis des typischen Bürstensaums nicht als notwendiges Kriterium für den Befund einer intestinalen Metaplasie gefordert (Marson, 1955; Järvi 1962; Järvi et al., 1967; Kozuka und Hachisuka, 1984).

Kerr und Lendrum berichten 1936 erstmals über intestinales Gewebe, das sie in einem Papillom der Gallenblasenschleimhaut fanden (Kerr und Lendrum, 1936). Auf die in Zusammenhang mit chronischer Entzündung in tumorfreier Gallenblasenschleimhaut auftretende intestinale Metaplasie weisen erst Järvi und Laurén im Jahr 1967 hin (Järvi et Laurén, 1967).

Wie fremde und eigene Ergebnisse gleichermaßen zeigen, stellt die intestinale Differenzierung von biliärer Mukosa die seltenste Form metaplastischer Veränderungen dar (Laitio, 1976a; Laitio, 1980; Kozuka und Hachisuka, 1984).

Morphologie, Lokalisation sowie funktionelle Aspekte von Becherzellen, enterochromaffinen Zellen und Panethschen Körnerzellen wurden in der vorliegenden Arbeit bereits ausführlich unter dem Abschnitt: "einzelnstehende, 'ortsfremde' Zellelemente der Gallenblasenschleimhaut" vorgestellt. Da sich bei der Untersuchung dieser Zellelemente im zusammenhängenden intestinalen Zellverband keine neuen Gesichtspunkte ergeben, sei diesbezüglich auf die entsprechenden Kapitel (Seite 50-67) hingewiesen.

Der "Enterozyt", die hochprismatische, funktionstragende Zelle des Intestinaltrakts, besitzt in seinen apikalen Zytoplasmabereichen geringe Mengen gemischter Schleimsubstanzen. Außerdem ist in intestinalen Epithelzellen kein Lysozym nachweisbar (Doerr et al. 1971; Bargmann, 1977; Meister et Permanetter, 1984).

Bei den für diese Untersuchung angewandten Färbe- und Nachweismethoden lassen sich Enterozyten in ihrem histochemischen und immunhistochemischen Verhalten nicht von normalen Gallenblasenepithelzellen unterscheiden. Es lassen sich daher keine Aussagen über ihre funktionellen Aspekte treffen.

III: Das Erscheinungsbild der Metaplasie ist in das Gebiet pathologischer Wachstums- und Ausreifungsvorgänge einzuordnen.

Der Begriff "Metaplasie" (griech.: Umbildung) wird erstmals 1871 von Virchow in den allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch eingeführt (Virchow, 1884). Die bis etwa 1910 andauernden Auseinandersetzungen über die Metaplasiefrage, unterschiedliche Deutungsversuche ihrer möglichen formalgenetischen Entwicklung, sowie die Schwierigkeiten, ihre vielfältigen morphologischen Erscheinungsbilder einer Systematik zuzuordnen, haben zu verschiedenen Metaplasiebegriffen geführt, die im folgenden voneinander abgegrenzt werden sollen:

grundsätzlich ist zwischen der "echten" und "falschen" Metaplasie zu unterscheiden (Linzbach, 1955).

Die "falsche" Metaplasie oder "Pseudometaplasie" beschreibt dabei eine reine Formänderung des Gewebes ohne Änderung der zellulären Differenzierung, wie beispielsweise die Abflachung hochprismatischer Zellen in Zysten mit einem hohen Innendruck (Lubarsch, 1906, Linzbach, 1955).

Die "echten" Metaplasien lassen sich wiederum in drei Gruppen untergliedern: "Prosoplasie, "direkte" Metaplasie und "indirekte" Metaplasie.

Unter "Prosoplasie" versteht man das Auftreten zusätzlicher Funktionsmerkmale; dies aber nicht als Folge einer Differenzierungsänderung, sondern als Folge einer Weiterdifferenzierung gewebeeigener Funktionen. Ein Beispiel hierfür ist die Verhornung von Plattenepithel in der Ösophagusschleimhaut, das normalerweise nicht bis zur Verhornung ausreift (Lubarsch, 1906, Thoenes, 1973).

Die "direkte" Metaplasie im Sinne Virchows stellt einen Wachstumsvorgang dar, der durch die "Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters" gekennzeichnet ist (Virchow, 1884). Damit soll die unmittelbare Umwandlung eines bereits differenzierten Zellverbandes in ein anderes, eben-

falls ausgereiftes Gewebe bezeichnet werden. Die Möglichkeit einer direkten Gewebsumwandlung wird jedoch zumindest für Epithelgewebe weitgehend bestritten (Hamperl, 1928; Linzbach 1955).

Nach Schridde führt der Einfluß direkter Noxen zu einer Schädigung des Gewebes, die mit einer Entdifferenzierung von Zellen einhergeht. Die primitiveren Epithelzellen sollen größere Entwicklungspotenzen besitzen und sich daher zu einem funktionstüchtigen, ortsfremden Gewebe in einem Organ differenzieren können. Dieser Vorgang wird als "indirekte" Metaplasie bezeichnet (Lubarsch, 1906, Hamperl, 1928; Linzbach, 1955).

Eine Sonderform metaplastischer Umwandlungsprozesse bildet die sogenannte "Tumormetaplasie". Bereits 1906 beschreibt Lubarsch das Auftreten von Inseln metaplastischer Plattenepithelzellen in Adenocarcinomen. Obwohl weder die Entstehungsweise, noch die biologische Wertigkeit von Plattenepithelmetaplasien in Carcinomen erklärt werden kann, scheint ihre Zugehörigkeit zu den "echten" Metaplasien außer Frage zu stehen (Thoenes, 1973).

Mit Ausnahme der "Tumormetaplasie", die hier nicht weiter berücksichtigt werden soll, stellt nach heutiger Auffassung die Metaplasie einen qualitativ-strukturellen Anpassungsversuch eines durch chronische Reize geschädigten Gewebes dar (Linzbach, 1955).

Dabei sind Umwandlungsprozesse lediglich zwischen verwandten Gewebsarten möglich. Epithel kann sich nur wieder epithelial differenzieren, mesenchymale Metaplasie verbleibt im Bereich des Binde- und Stützgewebes.

Es sind verschiedene Ursachen für metaplastische Umbildungsvorgänge bekannt:

Vitamin A ist für die Erhaltung der Integrität von Haut- und Schleimhautepithel unerlässlich (Löffler et al., 1979). Ein Mangel an Vitamin A kann beispielsweise zur Ausbildung von Plattenepithelmetaplasien in der Bronchialschleimhaut führen (Bargmann, 1977).

Als Folge einer Epithelschädigung durch chronisch-entzündliche Veränderungen werden intestinal differenzierte Mukosaabschnitte in der Magenschleimhaut oder in der Gallenblasenschleimhaut beobachtet (Morson, 1955; Laitio, 1975).

Desweiteren sind Plattenepithelmetaplasien in der Prostata bei hormoneller Stimulation durch Östrogene beschrieben (Eder, 1977; Gokel, 1978).

Eine mögliche Reaktionsform auf traumatische Einwirkungen ist die "Myositis ossificans", die mit Verknöcherung im Skelettmuskel einhergeht. Ein Beispiel ist die Ausbildung von Knochengewebe in dem beim Reitsport stark beanspruchten Musculus sartorius. Die ossäre Metaplasie stellt die häufigste Form der mesenchymalen Umwandlungsvorgänge dar (Eder, 1977).

Die Entwicklung von Metaplasien hat stets einen auslösenden Faktor zur Voraussetzung. Fällt die Ursache der pathologischen Wachstums- und Differenzierungsvorgänge weg, so bilden sich auch die umgewandelten Gewebsbereiche zurück. Metaplasien sind somit reversibel (Eder, 1977; Gokel, 1978).

Es ist außerdem notwendig, die "Metaplasie" von der "Heterotopie" abzugrenzen:

Lubarsch bezeichnet ein Epithel als "heterotop", wenn es sich ... an einem Orte findet, wo es ausgesprochenermaßen nicht hingehört" (Lubarsch, 1906). Früher wurde zwischen "angeborenen" und "erworbenen" ortsfremden Gewebsbereichen unterschieden; metaplastische Umwandlungsvorgänge wurden dabei in die Gruppe der "erworbenen" Heterotopien eingeordnet. Im heutigen Sprachgebrauch versteht man jedoch unter "Heterotopie" lediglich eine angeborene Gewebsversprengung, wie beispielsweise Inseln von Magenschleimhaut, die im Meckelschen Divertikel des Dünn-

darms lokalisiert sind (Gesswein, 1959; Eder 1977). Im Gegensatz zu metaplastischem Gewebe sind heterotope Zellverbände unabhängig von Entzündungen, hormonellen Einflüssen oder sonstigen auslösenden Faktoren zu sehen.

Bei Durchsicht der Literatur findet man einige Arbeiten, die über heterotopes Gewebe in biliärer Mukosa berichten:

In Einzelfällen wurde Nebennieren-, Schilddrüsen- oder Pankreasgewebe in der Gallenblasenschleimhaut gefunden (Mutschmann, 1946; Elfving, 1959, Curtis und Sheahan, 1969; Busuttil, 1974).

Schleimhautinseln, die Drüsen mit Haupt- und Belegzellen enthalten und somit charakteristisch für die Mukosa aus dem Korpus und Fundusbereich des Magens sind, werden von vielen Autoren ebenfalls für heterotopes und nicht metaplastiogen entstandenes Gewebe gehalten. "Magenkorpuszystisches" Gewebe ist die häufigste, in der Gallenblase beobachtbare Heterotopie (Pessel et al., 1950; Williams und Humm, 1953; Ansari, 1945; Gesswein, 1959; Støren, 1962; Järvi und Meurmann, 1964; Whittacker et al., 1967; Curtis und Sheahan, 1969; Summers et al., 1970; Welling et al., 1970; Brizon et al., 1971; Bentivegna und Hirschl, 1972; Nickerson und Boschett, 1973; Runge et al., 1978; Laitio, 1976). Metaplastische Umwandlungsprozesse sind auch in Zusammenhang mit der Pathogenese maligner Tumoren zu betrachten:

Zum Beispiel findet man vermehrt intestinal differenzierte Schleimhautabschnitte in der Umgebung von Magencarcinomen vom intestinalen Typ (Morson, 1955; Lev, 1966; Ming et al., 1967; Proks et al., 1982; Heilmann 1978, 1979; Meister et al. 1979). Ebenso wird für die Entstehung von Bronchialcarcinomen die Plattenepithelmetaplasie der Bronchialschleimhaut als Präkanzerose diskutiert (Eder, 1977).

Die Beziehung zwischen "Metaplasie" und "Carcinom" in der Gallenblasenschleimhaut wurde noch selten untersucht. Dennoch gibt es auch hier Hinweise dafür, daß es über den Umweg metaplastischer Veränderungen zu einer malignen Transformation des biliären Gewebes kommen kann. Bislang hat man noch keine Erklärung für dieses Phänomen abgeben können (Ming et al., 1967; Laitio und Häkkinen, 1975; Laitio und Terho, 1975; Laitio, 1976b; DeBoer et al., 1981; Black 1980; Azadeh und Parai, 1980; Laitio, 1983a; Laitio 1983b, Albores-Saavedra et al., 1980; 1984; Kozuka und Hachisuko, 1984; Moore et al., 1986).

ZUSAMMENFASSUNG:

Die chronische Entzündung der Gallenblasenschleimhaut führt zu einer Schädigung des Epithels. Der vermehrte Zellverlust wird durch ein gesteigertes Wachstum wieder ausgeglichen. Im Rahmen dieser Regenerationsvorgänge kann es zu Überschußbildungen oder zu Metaplasien, also Veränderungen der geweblichen Differenzierung kommen. Der metaplastische Ersatz von Gallenblasenschleimhaut durch "magenoberflächentypisches" Epithel, antrumtypisches oder intestinal differenziertes Gewebe war Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Anhand einer Stichprobe, die über 1000 wegen Cholecystitis operativ entfernte Gallenblasen umfaßte, wurde eine Häufigkeit von mehr als 50% ermittelt, mit der biliäre Metaplasien beobachtet werden.

Zur genaueren morphologischen und funktionellen Charakterisierung wurden 119 geeignete Gewebeproben einer eingehenderen Untersuchung unterzogen. Übersichtsfärbungen dienten zur allgemeinen Beurteilung der histologischen Präparate. Es zeigte sich, daß stets Zeichen einer chronischen, gering- bis mittelgradigen Entzündung mit vorwiegend lymphoplasmazellulärer Infiltration der Organwand und einer Vermehrung kollagener Fasern vorlag. Mukosadicke, Epithelhöhe sowie Anzahl und Höhe der Schleimhautfalten waren bei der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle unauffällig.

80% der untersuchten Organproben enthielten Rokitansky-Achoff Sinus, wobei gelegentlich auch im Sinusepithel eine ortsfremde Gewebisdifferenzierung bestand. Die in 15% aller Fälle diagnostizierte Cholesteatose stand nicht mit metaplastischen Umwandlungsvorgängen in Zusammenhang.

Neben dem vollständigen metaplastischen Ersatz ganzer Gewebsabschnitte wurde in 90% aller Gewebeproben eine Ver-

mehrung einzelner Becherzellen und enterochromaffiner Zellen, in 50% eine Zunahme oxyphiler Körnerzellen in der Gallenblasenschleimhaut festgestellt. Oberflächliches, lumenwärts gelegenes Epithel und mukoides Drüsen stellten die bevorzugten Lokalisationen dieser "ortsfremden" Zellelemente dar. In Schleimhauteinsenkungen waren sie dagegen nur selten zu finden.

In den meisten Fällen waren innerhalb der gleichen Gewebeprobe verschiedene Formen metaplastischer Differenzierung nebeneinander nachweisbar. Die Ausbildung antrumtypischer Schleimdrüsen wurde dabei fast immer beobachtet. "Magenoberflächentypisches" Epithel stellte ebenfalls einen sehr häufigen, in 90% der Fälle erhobenen, Befund dar, während eine intestinale Differenzierung von Gewebe lediglich in 50% der untersuchten Organproben bestand. Mittels Schleimfärbungen und durch den immunhistochemischen Nachweis von Lysozym wurde bewiesen, daß es sich bei dem "ortsfremden" Gewebe um vollständig ausgereifte, funktionstüchtige Zellverbände handelte. In metaplasien entstanden mukoiden Drüsen und in den Zellen des schleimreichen "magenoberflächentypischen" Epithels wurden vorwiegend gemischte Mukopolysaccharide mit sulfathaltigen Gruppen, daneben aber auch rein neutrale Schleimsubstanzen produziert.

In der Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und metaplastischer Transformation der Gallenblasenschleimhaut gezeigt werden. Offenbar findet die Richtungsänderung der geweblichen Differenzierung auf der Wanderung der Zellen von den Schleimhauteinsenkungen, dem Ort der Zellteilung, zur Epitheloberfläche statt. Die drüsige Proliferation geht wahrscheinlich ebenfalls von den Schleimhauteinsenkungen aus, wobei die Drüsen dann in tiefer gelegene Mukosaabschnitte wuchern.

Die Metaplasie der Gallenblasenschleimhaut ist als qualitativ-struktureller Anpassungsversuch des durch chronische Entzündung geschädigten Gewebes zu verstehen.

Ob sie auch eine Präkanzerose darstellt, muß die Zukunft zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS:

Albores-Saavedra, J., Alcántra-Vasquez, A., Cruz-Ortiz, H.,
Herrera-Goepfert, R.

The Precursor Lesions of Invasive Gallbladder Carcinoma
Cancer 45, 919 - 927 (1980)

Albores-Saavedra, J., Angeles-Angeles, A., Manrique, J.J.,
Hanson, D.E.

Carcinoma in Situ of the Gallbladder. Am J. Surg. Pathol.
8, 323 - 333 (1984)

Ansari, I.H.

Papillom der Gallenblase mit Magenschleimhautepithelien.
Beiträge zur path. Anatomie. 53, 355 - 359 (1954)

Aschoff, L.

Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis
und Cholecystitis. Verh. d. deutsch. path. Ges. 2, 41 - 48
(1905)

Azadeh, B., Parai, S.K.

Argentaffin Cells, Intestinal Metaplasia and Antral Meta-
plasia in Carcinoma of the Gallbladder.
Histopathology 4, 653 - 659 (1980)

Bader, G.

Die submikroskopische Struktur des Gallenblasenepithels.
Frank. Zeitschr. Path. 74, 501 - 511 (1965)

Bargmann, W.

Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen;
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1977)

Bentivegna, S., Hirschl, S.

Heterotopic Gastric Mucosa in the Gallbladder Presenting as a Symptom-producing Tumor. Amer.J.Gastroenterology 57, 423 - 428 (1972)

Black, W.C.

The Morphogenesis of Gall Bladder Carcinoma. Progress in Surgical Pathology Vol II, Masson Publishing USA, Inc. 207 - 223 (1980)

DeBoer, W.G.R.M., Rees, J.W. Naymann, J.

Inappropriate Mucin Production in Gallbladder Metaplasia and Neoplasia - an Immunohistochemical Study. Histopathology 5, 295 - 303 (1981)

Bouchier, I.A.D., Cooperband, S.R., El Kods, B.M.

Mucous Substances and Viscosity of Normal and Pathological Human Bile. Gastroenterology 49, 343 - 353 (1965)

Brizon, J., Boraud, H., Mendelsi, D., Benatre, A.

Hétérotopie Gastrique de la Vésicule Biliare. La Presse Médicale 79, 143 - 145 (1971)

Busuttil, A.

Ectopic Adrenal within the Gall-Bladder Wall. J.Path. 113, 231 - 233 (1974)

Correa, P., Cuello, C., Haenszel, W.

Pathogenese des Magencarcinoms - Epidemiologische Pathologie vorangehender Läsionen. Leber Magen Darm 6, 72 - 79 (1976)

Curtis, L.E., Sheahan, D.G.

Heterotopic Tissue in the Gallbladder. Arch.Path. 88, 677 - 683 (1969)

Dayal, Y.

Endocrine Cells of the Gut and their neoplasms. Contemporary Issues in Surgical Pathology Vol 2, 267 - 302

Churchill Livingstone, N.Y. (1983)

Delaquerriere, L., Tremblay, G., Riopelle, J.-L.

Argentaffine Cells in Chronic Cholecystitis. Arch.Path.

74, 142 - 151 (1962)

DeLellis, R.A.

Formaldehyde-induced Fluorescence Technique for the Demonstration of Biogenic Amines in Diagnostic Histopathology, Cancer 28, 1704 - 1710 (1971)

Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.

Gallenblase und extrahepatische Gallengänge

Spezielle Pathologische Anatomie, Bd.10; Springer Verlag,

Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.

Der Magen, VII Mikroskopische Anatomie, Spezielle Pathologie,

Bd.2, Teil 1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.

Der Dickdarm.

Spezielle Pathologie, Bd.2, Teil 2 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

Eder, M., Gedigk, P.

Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)

Elfving, G.

Heterotopic Pancreatic Tissue in the Gall Bladder Wall

Acta chir. scandinav. 118, 32 - 36 (1959)

Elfving, G.

Crypts and Ducts in the Gall Bladder Wall.

Acta pathol.microbiol.immunol.scand.suppl., 135, 49,

1 - 45 (1960)

Elfving, G., Silvonen, E., Teir, H.

Mucosal Hyperplasie of the Gall Bladder in Cases of

Cholecystolithiasis. Acta Chir.Scand. 135, 519 - 522 (1969)

Elfving, G., Teir, H., Degert, H., Mäkelä, V.

Mucosal Hyperplasia in the Gallbladder demonstrated by

plastic models. Acta path.microbiol.scand.77, 384 - 388 (1969)

Erspaner, V.

Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen

und pathologischen Zuständen. Virchows Arch.path.Anat.

297, 70 - 92 (1936)

Feyrter, F.

Zur Pathogenese der Stippchengallenblase

Langenbecks Arch.klin.Chir., 290, 86 - 96 (1958)

Fox, H.

Ultrastructure of the Human Gall Bladder Epithelium in

Cholelithiasis and Chronic Cholecystitis. J.Path. 108,

157 - 164 (1972)

Geboes, K., Van den Oord, J.J., Rudgeerts, P., Desmet, V.J.,

Vantrappen, G.

Immunohistochemical Identification of Lysozyme in Pseudo-

pyloric Gland Metaplasie in Crohn' s Disease.

Hepato-gastroenterol. 30, 158 - 160 (1983)

Gesswein, M.

Über heterotope Magenschleimhautinseln in Gallenblase und Darm. Zbl.Allg.Path.99, 131 - 135 (1959)

Gokel, J.M.

Die Plattenepithelmetaplasie an der Prostata

Habilitationsschrift aus dem Pathologischen Institut der Universität München (1978)

Grimelius, L.

Grimelius' argyrophil reaction. Acta Soc.Med.upsalien.
73, 246 (1969)

Håkanson, R., Larsson, L.-I., Nishizaki, H, Owman, Ch.,
Sundler, F.

A New Type of Formaldehyde-induced Fluorescence in a Population of Endocrine Cells in Cat Antro-pyloric Mucosa
Histochemie 34, 1 - 9 (1973)

Häkkinen, I.P.T.

Differentiation of Antigenic Gastric Cancer Sulphopolysaccharides from Metaplastic 'Intestinal' type Sulphopolysaccharides. Scand.J.Gastroenterology 2, 39 - 43 (1967)

Häkkinen, I., Järvi, O., Grönroos, J.

Sulphoglycoprotein Antigens in the Human Alimentary Canal and Gastric Cancer. An immunohistological study.
Int.J.Cancer 3, 572 - 581 (1968)

Häkkinen, I., Laitio, M.

Epithelial glycoproteins of Human Gallbladder.
Arch.Path.90, 137 - 142 (1970)

Halpert, B.

Morphological Studies on the Gall-bladder. II. The "True Luschka Ducts" and the "Rokitansky-Aschoff Sinuses" of the Human Gall-bladder. Bull.Johns Hopk.Hosp.41, 77 - 103 (1927)

Hamperl, H.

Über erworbene Heterotopien ortsfremden Epithels im Magen-Darmtrakt

Beitr. path.Anat. 80, 307 - 335 (1928)

Hamperl, H.

Was sind argentaffine Zellen? Virchows Archiv.286,
811 - 833 (1932)

Harding, H.E.

The Secretion of Mucus by the Epithelial Cells of the Gall-bladder, and the Experimental Production of Mucocoele.

Brit.J.Surgery 22, 355 - 364 (1931)

Hayward, A.F. Freston, J.W., Bouchier, I.A.D.

Changes in the Ultrastructure of Gall-bladder Epithelium in Rabbits with Experimental Gallstones. Gut 9, 550 - 556
(1968)

Heilmann, K.L.

Gastritis - intestinale Metaplasie - Karzinom

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978

Heilmann, K.L., Höpker, W.W.

Loss of Differentiation in Intestinal Metaplasie in Cancerous Stomachs. A Comparative Morphologic Study.Path.
Res.Pract. 164, 249 - 258 (1979)

Hospes, K.

Über die argyrophile Cholecystitis. Virchows Arch.path.Anat.
332, 236 - 244 (1959)

Järvi, O.

A Review of the Part Played by Gastro-intestinal Heterotopias in neoplasmodgenesis. Proc. Finn.Acad.Science Lett 151 - 187 (1962)

Järvi, O., Meurmann, L.

Heterotopic Gastric Mucosa and Pancreas in the Gall-bladder with Reference to the Question of Heterotopias in General Ann.Acad.Sci.Fenn, Series A 106/22, 1 - 60 (1964)

Järvi, O., Lauren, P.

Intestinal Metaplasia in the Mucosa of the Gallbladder and Common Bile Duct. Ann. Med.exp.Fenn. 45, 213 - 223 (1967)

Kaye, G.I., Maenza, R.M., Lane, N

Cell Replication in Rabitt Gall Bladd. Gastroenterology 51, No. 5, Part 1, 670 - 680 (1966)

Kerr, A.B., Lendrum, A.C.

A Chlorid Secreting Papilloma in the Gall Bladder. A Tumour of Heterotopic Intestinal Epithelium Containing Paneth' s Cells and Enterochromaffines Cells Associated with Massive Chloride Loss: With Critical Review of Papilloma of the Gall Bladder Brit.J.Surg.,23, 615 - 639 (1936)

King, E.S.J., McCallum, P.

Cholecystitis Glandularis Proliferans (Cystica). Brit.J.Surg. 19, 310 - 323 (1931)

Kouroumalis, E., Hopwood, D., Ross, P.E., Bouchier, I.A.D. Human Gallbladder Epithelium: Non-specific Esterases in Cholecystitis. J.Path. 142, 151 - 159 (1984)

Kozuka, S., Hachisuka, K.

Incidence by Age and Sex of Intestinal Metaplasia in the Gallbladder. Hum.Pathol. 15, 779 - 784 (1984)

Kozuka, S., Kurashina, M., Tsubone, M, Hachisuka, K., Yasui, A.
Significance of Intestinal Metaplasia for the Evolution
of Cancer in the biliary Tract. Cancer, 54, 2277 - 2285
(1984)

Laitio, M.

Goblett cells, Enterochromaffin cells, superficial Gastric-
Type Epithelium and Antral-Type Glands in the Gallbladder
Beitr. Path. Bd. 156, 343 - 358 (1975)

Laitio, M., Häkkinen, I.

Intestinal type Carcinoma of Gallbladder. Cancer 36,
1668 - 1674 (1975)

Laitio, M., Terho, T.

Polysaccharides of Metaplastic Mucosa and Carcinoma of the
Gallbladder, Lab.Invest. 32, No.2, 183 - 189 (1975)

Laitio, M.

Intestinal, Gastric Body- and Antral-Type Mucosal Metaplasia
in the Gallbladder. Beitr. Path. 159, 271 - 279 (1976 a)

Laitio, M.

Early Carcinoma of the Gallbladder. Beitr.Path. 158,
159 - 172 (1976 b)

Laitio, M.

Morphology and Histochemistry of Non-Tumorous Gall-
bladder Epithelium. A series of 103 cases. Path.Res. Pract.
167, 335 - 345 (1980)

Laitio, M.

Histogenesis of Epithelial Neoplasms of Human Gallbladder
I.Path.Res.Pract. 178, 51 - 56 (1983)

Laitio, M.

Histogenesis of Epithelial Neoplasms of Human Gallbladder II.
Path.Res.Pract. 178, 57 - 66 (1983)

Larsson, L.I., Sundler, F., Håkanson, R., Rehfeld, J.F.,
Stadil, F.

Immunfluorescent Localization of Gastrin in Rabbit Antro-
pyloric Mucosa to Argyrophil Cells Exhibiting Formaldehyde-
Ozone-induced Fluorescence. Histochemie 37, 81 - 87 (1973)

Lauren, P.A., Soravari, T.E.

Staining of Paneth Cells with Best's Carmine after
Methylation. Stain Technol. 42, No.6, 311 - 315 (1967)

Lev, R.

The Mucin Histochemistry of Normal and Neoplastic Gastric
Mucosa. Lab.Invest. 14, 2080 - 2100 (1966)

Linzbach, A.J.

Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums ein-
schließlich Hypertrophie und Riesenzellen. Handbuch der
Allgemeinen Pathologie Bd.IV Teil 1., 180 - 306,
Springer Verlag (1955)

Löffler, G., Petrides P.E., Weiss, L., Harper, H.A.

Physiologische Chemie; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New-York (1979)

Lubarsch, O

Einiges zur Metaplasiefrage. Verh.Dtsch.Path.Ges.
198 - 208 (1906)

Lubarsch, O.

Über Heterotope Epithelwucherungen und Krebs.Verh.d.dtsch.
path.Ges. 208 - 216 (1906)

Luciano, L.

Die Feinstruktur der Gallenblase und der Gallengänge. Z.Zellforsch. 135, 87 - 102 (1972)

Luschka, H.

Die Anatomie des Menschen

Bd.2, 255 - 257 (1983)

Verlag der H.Laupp' schen Buchhandlung, Tübingen

McKibben, J.T., Hall, W.W.

Heterotopic Gastric Mucosa in the Wall of the Gallbladder

Ann.Surg. 140, 242 - 245 (1954)

McManus, J.F.A.

Histological Demonstration of Mucin after Periodic Acid

Nature, 158, 202 (1946)

Mason, T.E., Phifer, R.F., Spicer, S.S., Swallow, R.A.

Dreskin, R.B.

An Immunoglobulin-Enzyme Bridge Method for Localizing Tissue

Antigens. J.Histochem.Cytochem. 17, 563 - 569 (1969)

Meister, H., Holubarsch, Ch., Haferkamp, O., Schlag, P.,

Herfart, Ch.

Gastritis Intestinal Metaplasia and Dysplasia Versus.

Benign Ulcer in Stomach and Duodenum and Gastric-Carcinoma-

a Histotopographical Study-. Path.Res.Pract.164, 259 - 269

(1979)

Ming, S.-Ch., Goldmann, H., Freimann, D.

Intestinal Metaplasie and Histogenesis of Carcinoma in Human

Stomach. Cancer 20, 1418 - 1429 (1967)

v.Möllendorff, W.

Die Gallenblase. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des

Menschen, Band 5,II, 428 - 451, Springer-Verlag, Berlin (1932)

Moore, M.A., Fukushima, S., Ichihara, A., Sato, K., Ito, N.
Intestinal Metaplasia and Altered enzyme expression in Pro-
pylnitrosamine-Induced Syrian Hamster Cholangiocellular and
Gallbladder Lesions. Virchows Arch.(Cell-Pathol),51
29 - 38 (1986)

Morson, B.C.

Carcinoma Arising from Areas of Intestinal Metaplasia in the
Gastric Mucosa. Br.J.Cancer IX, 377 - 385 (1955)

Mowry, R.W.

The Special Value of Methods that Colour Both Acidic and Vi-
cinal hydroxyl groups in the Histochemical Study of Mucins:
With Revised directions for the Colloidal Iron Stain, the Use
of Alcian Blue G8X and their Combinations with the Periodic
Acid-Schiff-Reaction.

Ann.N.Y.Acad.Sci.106, 402 - 423 (1963)

Mutschmann, P.N.

Aberrant Pancreatic Tissue in the Gallbladder Wall.
Amer.J.Surg. 72, 282 - 283 (1946)

Myllärniemi, H., Nickels, J.I.

Observations by Scanning Electron Microscopy of Normal and
Pathological Human Gall Bladder Epithelium. Acta path.
microbiol.scand.Sect.A.85, 42 - 48 (1977)

Nathrath, W.B.J., Heidenkummer, P., Björklund, V., Björk-
lund, B.

Distribution of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Normal
Human Tissues: Immunohistochemical Study on unfixed, Methanol-,
Ethanol-, and Formalin-fixed Tissues. J.Histochem.Cytochem.
33, 99 - 109 (1985)

Nevalainen, T., Laitio, M.

Ulstrastructure of Gallbladder with Cholesterolosis
Virchows Arch.Abt.B Zellpath. 10, 237 - 242 (1972)

Nickerson, W.R., Boschetti, A.E.

Heterotopic Gastric Mucosa of Gallbladder, Amer.J.Surg.
125, 345 - 346 (1973)

v.d.Oord, J.J. Geboes, K., de Wolf-Peeters, C., Desmet, V.J.
Immunohistochemical Demonstration of Lysozyme in Pseudo-
pyloric Glands in Chronic Cholecystitis. Virchows Arch.
(Pathol.Anat.) 399, 317 - 323 (1983)

Otto, H.F.

Die intestinale Paneth-Zelle

Veröffentlichungen aus der Morphologischen Pathologie
Heft 94, Gustav-Fischer-Verlag (1974)

Pearse, A.G.E.

The Cytochemistry and Ultrastructure of polypeptide Hormone-
Producing Cells of the Apud Series and the Embryologic,
Physiologic and Pathologic Implications of the concept.
J.Histochem.Cytochem. 17, 303 - 312 (1969)

Permanetter, W., Meister, P.

Distribution of Lysozyme (muramidase) and α_1 -Antichymotrypsin
in Normal and Neoplastic Epithelial Tissues: A Survey.
Acta histochem. 74, 173 - 179 (1984)

Pessel, J.F., Beairsto, E.B., Wise, J.S. Greeley, J.P.,
Rathmell, T.K.

Gastro-Intestinal-Mucosa in the Wall of the Human Gall-
Bladder. Gastroenterology 15, 533 - 540 (1950)

Prokš, C., Feit, V.

Gastric Carinomas with argyrophil and argentaffin Cells
Virchows Arch (Cell Pathol.) 395, 201 - 206 (1982)

Rokitansky, C.

Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie,
2, 374 ,Braumüller und Seidel, Wien (1842)

Rokitansky, C.

Lehrbuch der pathologischen Anatomie
Bd.3, 282 ff., Braumüller und Seidel, Wien (1861)

Romeis, B.

Mikroskopische Technik
16. Auflage, R.Oldenbourg Verlag, München,Wien (1968)

Runge, P.M., Schwartz, J.N., Seigler, H.F., Woodard, B.H.,
Shelburne, J.D.

Gallbladder With Ectopic Gastric Mucosa. Arch.Pathol.Lab.Med.
102, 209 - 211 (1978)

Singh, L.

Masson-Hamperl' s Argentaffin Reaction. Anat Anz.115,
81 - 82 (1964)

Spicer, S.S.

The Use of Various Cationic Reagents in Histochemical
Differentiation of Mucopolysaccharides
Am J.Clin.Path.36, 393 - 407 (1961)

Spicer, S.S.

Diamine Methods for Differentiating Mucosubstances Histo-
chemically. J.Histochem.Cytochem. 13, 211 - 234 (1965)

Spicer, S.S., Duvenci, J.

Histochemical Characteristics of Mucopolysaccharides in
Salivary and Exorbital Lacrimal Glands
Anat.Rec. 149, 333 - 357 (1964)

Steedman, H.F.

Alcian Blue 8GS: A New Stain for Mucin

Quart.J.Microscop.Science, 91, 477 - 479 (1950)

Sternberger, L.A., Hardy, P.H., Cuculis, J.J., Meyer, H.G.
The Unlabeled Antibody Enzyme Method of Immunohistochemistry.
Preparation and Properties of Soluble Antigen-Antibody Complex (Horseradish Peroxidase-Antihorseradish Peroxidase) and its Use in Identification of spirochetes. J.Histochem. Cytochem.18, 315 - 333 (1970)

Støren, G.

Heterotop Ventrikelslimhinne I Galleblaeren.Tidsskr Nor Laegeforen 82, 900 - 901 (1962)

Summers, F.H., Zinberg, S.S., Kotkin, M., Toch, H., Sarkaria, D.S.

Heterotopic Gastric Mucosa with Adenoma of the Gall Bladder
JAMA 214, 597 (1970)

Terho, T, Laitio, M.

Polysaccharides in Human Gallbladder Wall and Bile
Biochemica et Biophysica Acta 338, 135 - 150 (1974)

Thoenes, W.

Zytoplasmatische Aspekte der Onkozytologie. Verh.d.Dtsch.Path. Ges. 57, 61 - 81 (1973)

Thorsness, E.T.

The Relationship of "True Luschka Ducts" , Adenomas, and Aberrant Liver Tissue in the Wall of the Human Gall Bladder
Amer.J.Clin.Path.11, 878 - 881 (1941)

Tsutsumi, Y. Nagura, H., Osamura, R.Y., Watanabe, K., Yanai-hara, N.

Histochemical Studies of Metaplastic Lesions in the Human Gallbladder. Arch.Pathol.Lab.Med. 108, 917 - 921 (1984)

Virchow, R.

Über Metaplasie. Arch. 97, 410 - 430 (1884)

Welling, R.E., Krause, R.J. Alamin, K.

Heterotopic Gastric Mucosa in the Common Bile Duct.

Arch.Surg. 101, 626 - 627 (1970)

Whittaker, L.D., Lynn, H.B., Dockerty, M.B., Stickler, G.B.

Heterotopic Gastric Mucosa in the Wall of the Cystic Duct:

Report of a Case, Surgery 62, 382 - 385 (1967)

Wilander, E., Grimelius, L., Lundqvist, G. Skoog, V.

Polypeptide Hormones in Argentaffin and Argyrophil Gastro-duodenal Endocrine Tumors.

Am.J.Path. 96, 519 - 530 (1979)

Williams, M.J., Humm, J.J.

Heterotopia Composed of Gastric Epithelium and Smooth Muscle in the Wall of the Gallbladder. Surgery 34,

133 - 139 (1953)

LEBENS LAUF

Name: Martina Zwicknagl

Geburtsdatum: 2. September 1960

Geburtsort: Vilshofen

Schul Ausbildung: 1966 - 1970 Grundschule Landshut
1970 - 1979 Neusprachliches Gymnasium
der Cistercienserinnen
Landshut - Seligenthal

Studium: WS 1979/80- Ludwig - Maximilians-
SS 1983 Universität München
WS 1982/83 Universität Wien
SS 1983 - Ludwig - Maximilians
WS 1985/86 Universität München

Auslandsaufenthalt: Famulatur im Padhar Hospital.M.P.,Indien,
im August/September 1983

Praktisches Jahr: Städtisches Krankenhaus Landshut
(Innere Medizin)
Städtisches Krankenhaus München-Schwabing
(Chirurgie)
Psychiatrische Klinik der Universität München
(Psychiatrie)

Approbation: 21.11.1985

Seit 1. März 1986 als wissenschaftliche
Assistentin am Pathologischen Institut
der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.M.Eder)

